

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto



Segmentação Automática de Lesões de Esclerose Múltipla em Imagens de Ressonância Magnética

Rafaela Inês Pires Pinto

Dissertação realizada no âmbito do
Mestrado em Engenharia Biomédica

Orientador: Professor Doutor João Manuel R. S. Tavares
Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Coorientadora: Professora Doutora Sandra Rua Ventura
Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto

Porto, junho de 2017

A Dissertação intitulada

“Segmentação Automática de Lesões de Esclerose Múltipla em Imagens de Ressonância Magnética”

foi aprovada em provas realizadas em 27-06-2017

o júri


Presidente Prof. Doutor Miguel Fernando Paiva Velhote Correia
Professor Auxiliar do Departamento de Engenharia Eletrotécnica e de Computadores da FEUP
- U.Porto


Prof. Doutor Miguel Tavares Coimbra
Professor Auxiliar do Faculdade de Ciências da U. Porto


Prof. Doutor João Manuel Ribeiro da Silva Tavares
Professor Associado c/ Agregação do Departamento de Engenharia Mecânica da FEUP - U.
Porto

O autor declara que a presente dissertação (ou relatório de projeto) é da sua exclusiva autoria e foi escrita sem qualquer apoio externo não explicitamente autorizado. Os resultados, ideias, parágrafos, ou outros extratos tomados de ou inspirados em trabalhos de outros autores, e demais referências bibliográficas usadas, são corretamente citados.


Autor - Rafaela Inês Pires Pinto

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Resumo

A esclerose múltipla (EM) é o distúrbio neurológico mais comum diagnosticado em jovens adultos com causas inexplicáveis e grandes repercussões na vida dos pacientes, incitando os investigadores na procura ativa de respostas. De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde, estima-se que a EM afete cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo e mais de 5000 em Portugal. Embora a doença não possa ser curada ou prevenida, neste momento, os tratamentos disponíveis permitem apenas reduzir a gravidade da mesma e retardar a sua progressão. Torna-se cada vez mais necessário recorrer a técnicas de imagiologia e de processamento e análise de imagem, para ajudar os médicos a realizar um diagnóstico precoce e iniciar o tratamento adequado a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente. Várias abordagens baseadas em segmentação automática de lesões de esclerose múltipla tem sido amplamente investigadas nos últimos anos com esse objetivo.

Para o desenvolvimento deste projeto, procurou-se por um lado, o reconhecimento das etapas necessárias para implementação e otimização de uma metodologia de processamento e análise de imagem para segmentação automática de lesões de EM, e por outro, a exploração de técnicas de pré-processamento, segmentação e classificação para caracterização objetiva e quantitativa das lesões. Neste trabalho serão ainda abordados conceitos fundamentais sobre a doença de esclerose múltipla e da técnica de ressonância magnética (RM), bem como o estudo bibliográfico de algumas das metodologias atualmente existentes.

A metodologia desenvolvida nesta Dissertação teve como base a implementação de diversos algoritmos de pré-processamento para suavização e remoção de ruído, remoção de tecidos não-cerebrais, correção de contraste e normalização de intensidade das imagens. Para segmentação de lesões foi aplicado o estudo de redes neuronais, uma abordagem bastante promissora e atual para o problema proposto, e para classificação foram extraídas e analisadas algumas características das lesões através da sua forma e tamanho. Pretende-se que esta nova metodologia seja flexível e permita o ensaio e a análise dos resultados.

Os resultados obtidos demonstram que as técnicas de pré-processamento se revelam essenciais para as etapas subsequentes permitindo uma melhor qualidade da imagem. A segmentação de lesões através do uso de redes neuronais revelou-se apropriada tal como comprovado pelas métricas analisadas, com índice de similaridade estrutural muito próximo de 1, taxa de erro absoluto médio de 3,8% e coeficiente de *Dice* de 0,58. Por fim, pelas várias aplicações práticas realizadas, foi possível demonstrar a utilidade e adequação das técnicas de processamento e análise de imagem no estudo e deteção de lesões de esclerose múltipla através de imagens de RM.

Palavras-chave: Processamento e Análise de Imagem, Esclerose Múltipla, Imagem de Ressonância Magnética, Pré-processamento, Segmentação, Redes Neurais, Classificação.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is the most commonly diagnosed neurological disorder in young adults with unexplained causes and major repercussions in the lives of patients, urging researchers to actively search for answers. According to the World Health Organization, it is estimated that MS affects around 2.5 million people worldwide and more than 5000 in Portugal. Although the disease cannot be cured or prevented, the available treatments only reduce its severity and delay its progression. It is becoming increasingly necessary to use imaging techniques and also image processing and analysis techniques, to help doctors perform an early diagnosis and start appropriate treatment in order to provide a better quality of life for the patient. Several approaches based on automatic segmentation of multiple sclerosis lesions have been extensively investigated in recent years for this purpose.

This project was developed, firstly, with the recognition of the steps necessary to implement and optimize an image processing and analysis methodology for automatic segmentation of MS lesions, and secondly, by the exploration of pre-processing, segmentation and classification techniques for objective and quantitative characterization of the lesions. This work will also be discussed basic concepts of multiple sclerosis disease and magnetic resonance imaging (MRI), as well as the bibliographical study of some of the currently existing methodologies.

The methodology developed in this dissertation was based on the implementation of several pre-processing algorithms for noise smoothing and removal, non-cerebral tissue removal, contrast correction and normalization of images intensity. For lesion segmentation was applied to the study of neural networks, a very promising and current approach to the proposed problem, and to classify were extracted and analyzed some characteristics of the lesions through shape and size. It is intended that this new methodology is flexible and allow the testing and analysis of the results.

The results obtained demonstrate that pre-processing techniques are essential to the subsequent steps allowing better image quality. Segmentation of lesions through the use of neural networks proved to be appropriate for this study as shown by the metrics analyzed, with a structural similarity index very close to 1, mean absolute error rate of 3.8% and Dice coefficient of 0.58. Finally, the various practical applications performed was possible to demonstrate the usefulness and adequacy of image processing and analysis techniques in the study and detection of multiple sclerosis lesions through MR images.

Keywords: Image Processing and Analysis, Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging, Pre-processing, Segmentation, Neural Networks, Classification.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor João Manuel R. S. Tavares, pelo apoio fornecido ao longo da elaboração desta Dissertação, nomeadamente pela constante disponibilidade, orientação, reflexão e compreensão.

À minha coorientadora, Professora Doutora Sandra Rua Ventura, pela ajuda e incentivo prestados, pela sua disponibilidade e supervisão e por todo o carinho demonstrado ao longo de todo o meu percurso no Mestrado em Engenharia Biomédica.

Ao Mestre Vítor Silva, da Unidade de Ressonância Magnética do Serviço de Radiologia do Hospital de S. João, pela disponibilidade de recursos materiais, interesse e contribuição no estudo e apoio prestado.

Ao Dr. Guilherme Silva, Neurorradiologista do Hospital de S. João, pelo interesse no estudo e auxílio na análise médica das imagens.

Ao Professor Aurélio Campilho por todo o apoio prestado no âmbito de processamento e análise de imagem.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por todo o carinho, compreensão, dedicação e paciência em todos os momentos, sem eles não teria sido possível. Por me acompanharem sempre ao longo da vida e me ajudarem a crescer e a atingir os meus objetivos. Por me oferecerem esta oportunidade, acreditando e respeitando as minhas decisões e nunca deixando que as dificuldades abalassem os meus sonhos.

À minha irmã, pelo exemplo e força que me transmite e pela grande amizade e carinho. Por estar sempre presente com alegria, partilha e cumplicidade.

Ao meu namorado, um agradecimento especial, por me ter ajudado ao longo de todo o trabalho e contribuído para a sua melhoria. Pela sua paciência e compreensão e por me ter incentivado com o seu otimismo e dado forças em todos os momentos, para que terminasse esta etapa da melhor forma. Por tudo, a minha enorme gratidão.

A todos os que possibilitaram o desenvolvimento deste relatório e que de alguma forma me acompanharam e incentivaram ao longo dos dias.

A todos, o meu mais sincero agradecimento.

Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Agradecimentos	v
Índice	vii
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Abreviaturas e Símbolos	xv
1 Introdução à Dissertação e à sua Estrutura	1
1.1 - Enquadramento	1
1.2 - Objetivos e Metodologia	4
1.3 - Estrutura da Dissertação	5
2 Fundamentos de Esclerose Múltipla	7
2.1 - Descrição da Doença de Esclerose Múltipla.....	7
2.2 - Características Epidemiológicas e Clínicas	9
2.3 - Critérios de Diagnóstico.....	10
2.4 - Tratamento da Doença	12
2.5 - Considerações Finais.....	12
3 Ressonância Magnética - Princípios e Aplicação em Esclerose Múltipla	13
3.1 - Princípios Físicos	13
3.1.1 - Núcleo de Hidrogénio e Fenómeno de Precessão	14
3.1.2 - Tempos de Relaxação	15
3.2 - Aquisição de Imagem	15
3.2.1 - Equipamento.....	15
3.2.2 - Protocolo para Estudo Cerebral	16
3.2.3 - Sequências de Pulsos.....	17
3.3 - Características Imagiológicas das Lesões	19
3.4 - Fatores Condicionantes em RM	20
3.5 - Considerações Finais.....	22

4	Processamento e Análise de Imagem na Detecção de Lesões de EM por RM:	
	Introdução e Estado da Arte.....	23
4.1	Principais Etapas do Processamento e Análise de Imagem	23
4.1.1	Aquisição	24
4.1.2	Pré-Processamento	25
4.1.3	Segmentação	25
4.1.4	Análise e Classificação	26
4.2	Técnicas para Pré-Processamento de Imagens Médicas	26
4.2.1	Principais Etapas de Pré-Processamento Aplicadas ao Estudo de EM.....	27
4.2.2	Trabalhos Relacionados.....	27
4.3	Técnicas para Segmentação de Imagens Médicas	31
4.3.1	Características Utilizadas para Segmentação de Lesões.....	32
4.3.2	Classificação das Abordagens de Segmentação de Lesões.....	32
4.3.3	Trabalhos Relacionados.....	33
4.4	Técnicas para Classificação de Lesões	40
4.4.1	Características para Classificação	40
4.4.2	Trabalhos Relacionados.....	41
4.5	Validação dos Resultados Obtidos	46
4.5.1	Métricas de Qualidade	46
4.5.2	Descritores de Forma	50
4.6	Considerações Finais.....	51
5	Metodologia Desenvolvida	53
5.1	Visão Geral	53
5.2	Pré-Processamento de Imagem	55
5.2.1	Suavização e Remoção de Ruído	56
5.2.2	Extração de Estruturas Não-cerebrais.....	61
5.2.3	Correção Gama.....	65
5.2.4	Normalização de Intensidade.....	65
5.3	Segmentação de Imagem	66
5.3.1	Introdução às Redes Neurais Artificiais	66
5.3.2	Modelo Artificial do Neurónio	68
5.3.3	Tipos de Redes Analisadas	72
5.3.4	<i>Neural Network Toolbox</i>	74
5.4	Classificação de Lesões	75
5.5	Recursos Utilizados	75
5.5.1	<i>ImageJ</i>	75
5.5.2	<i>MIPAV</i>	76
5.5.3	<i>ITK-SNAP</i>	77
5.6	Considerações Finais.....	77
6	Resultados e Discussão	79
6.1	Casos Clínicos em Estudo	79
6.2	Particularidades de Implementação	83
6.2.1	Infraestrutura Computacional Utilizada	83
6.2.2	Formato de Imagens NIfTI	85

6.3 - Pré-Processamento de Imagem	85
6.3.1 - Suavização e Remoção de Ruído	86
6.3.2 - Extração de Estruturas Não-Cerebrais	89
6.3.3 - Correção Gama	93
6.3.4 - Normalização de Intensidade	94
6.4 - Segmentação de Imagem	94
6.5 - Classificação de Lesões	99
6.6 - Considerações Finais.....	102
7 Conclusões e Perspetivas Futuras	105
7.1 - Conclusões Finais.....	105
7.2 - Trabalho Futuro	109
Referências.....	111

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Predominância de EM na Europa em 2012. A EM afeta mais de 600 000 pessoas na Europa (adaptado de (Giovannoni G. et al, 2016)).	2
Figura 1.2 - Ilustrações das lesões descritas por <i>Charcot</i> , espalhadas na matéria branca do cérebro, particularmente em torno dos ventrículos (Murray, 2005).	2
Figura 2.1 - Evolução clínica esquemática das diferentes formas de EM (adaptado de (Dua & Rompani, 2008)).	8
Figura 2.2 - Prevalência de esclerose múltipla no mundo. O número estimado de pessoas com EM aumentou de 2,1 milhões em 2008 para 2,3 milhões em 2013 (MSIF, 2013).	9
Figura 3.1 - Representação das diferentes orientações dos átomos de hidrogénio e fenómeno de precessão. Os momentos magnéticos encontram-se orientados aleatoriamente segundo o campo magnético β_0 (adaptado de (Westbrook, 2014)).	14
Figura 3.2 - Equipamento de ressonância magnética e respetivos componentes (adaptado de (MedicalChillers, 2015)).	16
Figura 3.3 - Lesões de EM na sequência FLAIR no plano axial (esquerda) e no plano sagital (direita) dispostas perpendicularmente aos ventrículos laterais em configuração “ <i>Dawson Fingers</i> ” (Trip & Miller, 2005).	20
Figura 3.4 - Imagens axiais de RM cerebral com lesões de EM: a) imagem T1-w; b) imagem T2-w; c) imagem DP-w; e d) imagem FLAIR, respetivamente. Os tecidos moles são mais distinguíveis na imagem T1-w, enquanto que as lesões são mais perceptíveis na sequência FLAIR e T2-w (Lladó et al., 2012).	20
Figura 3.5 - a) Artefacto devido ao fluxo do LCR nos ventrículos; b) Artefacto de suscetibilidade magnética (Lavdas et al., 2014); c) Artefacto devido ao movimento do paciente durante a aquisição das imagens (Doyon et al., 2004).	22
Figura 4.1 - Etapas fundamentais de processamento e análise de imagem e principais objetivos.	24
Figura 4.2 - Esquema da sequência de pré-processamento usada por <i>Cabezas</i> e seus colaboradores (adaptado de (Cabezas, Valverde, et al., 2014)).	30
Figura 5.1 - Visão esquemática das etapas implementadas ao longo deste projeto, desde a imagem original de RM de entrada até à classificação das lesões.	54
Figura 5.2 - Esquema representativo de um filtro de mediana. Os valores dos <i>pixels</i> contidos na vizinhança predefinida são ordenados (Campilho, 2016).	57
Figura 5.3 - Exemplo de aplicação do algoritmo BET (<i>ImageJ 1.50i</i>).	62

Figura 5.4 - Esquema representativo do novo algoritmo proposto para remoção do crânio.	65
Figura 5.5 - Modelo de um neurónio biológico (Shepherd, 2003).	67
Figura 5.6 - Modelo artificial de um neurónio.	69
Figura 5.7 - Rede neuronal de camada única (à esquerda) e multi-camada com três camadas interligadas (à direita) em que cada círculo ou nó representa um neurónio.	70
Figura 5.8 - Interface <i>nntool</i> (à esquerda) e <i>nntraintool</i> (à direita) (MATLAB R2016a).	74
Figura 5.9 - Interface gráfica do <i>ImageJ</i> 1.50i / Java 1.6.0_20.	76
Figura 5.10 - Interface gráfica do <i>MIPAV</i> versão 7.3.0.	76
Figura 5.11 - Interface gráfica do programa <i>ITK-SNAP</i> versão 3.6.0-rc1.	77
Figura 6.1 - Imagens de treino seleccionadas para o estudo experimental.	83
Figura 6.2 - Imagens de teste seleccionadas para o estudo experimental.	84
Figura 6.3 - Resultados da aplicação dos filtros de média, mediana, Gaussiano, <i>Perona & Malik</i> e <i>Wiener</i> à imagem (*1).	87
Figura 6.4 - Valores obtidos para as métricas SSIM, SNR, PSNR, VIF, UQI e MAE para as imagens da base de dados suavizadas pelos filtros em comparação.	87
Figura 6.5 - Exemplo de aplicação de ruído Gaussiano artificial à imagem original (imagem *1).	88
Figura 6.6 - Valores obtidos para as métricas SSIM, SNR, PSNR, VIF, UQI e MAE para as imagens da base de dados corrompidas com ruído Gaussiano artificial suavizadas pelos filtros em comparação.	89
Figura 6.7 - Exemplo de aplicação dos algoritmos de remoção do crânio (imagem *1).	91
Figura 6.8 - Exemplo de aplicação do algoritmo de correção gama (imagem *1).	94
Figura 6.9 - Arquitetura das redes: a) <i>feed-forward com back propagation</i> , b) rede <i>Elman</i> e c) rede <i>Jordan</i> .	95
Figura 6.10 - Exemplo de aplicação do algoritmo de segmentação das lesões (imagem *4): a) imagem axial FLAIR; b) saída da rede; c) saída de extração de candidatos; d) delineação manual M1 e e) delineação manual M2.	97
Figura 6.11 - TPR vs. PPV: Intervalo de valores para a taxa de verdadeiros positivos (TPR) e o valor preditivo positivo (PPV) entre a segmentação automática e a delineação manual M1 (a azul) e M2 (a vermelho); LFPR vs. LTPR: Intervalo de valores para a taxa de verdadeiros positivos das lesões (LTPR) e a taxa de falsos positivos das lesões (LFPR) entre a segmentação automática e a delineação manual M1 (a azul) e M2 (a vermelho).	98
Figura 6.12 - Resultados da classificação de lesões das imagens de teste, lesões superiores a 7 mm de diâmetro (a vermelho), lesões entre 3-7 mm de diâmetro (a amarelo) e regiões rejeitadas (a verde).	100
Figura 6.13 - Exemplo de resultados obtidos em cada uma das etapas seleccionadas de pré-processamento, segmentação e classificação.	103

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 - Tipos de esclerose múltipla (adaptado de (Courtney, 2006)).	8
Tabela 2.2 - Critérios de <i>McDonald</i> revistos em 2010 para diagnóstico de EM (Polman et al., 2011).	11
Tabela 3.1 - Relação entre a parte do sistema e alguns tipos de artefactos presentes em IRM.	21
Tabela 4.1 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da etapa de pré-processamento.	28
Tabela 4.2 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da etapa de segmentação.	33
Tabela 4.3 - Principais características para análise das lesões de EM (adaptado de (Barkhof et al., 2013)).	41
Tabela 4.4 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da classificação de lesões.	42
Tabela 4.5 - Medidas comumente utilizadas para avaliação dos métodos de segmentação de lesões de EM (adaptado de (Lladó et al., 2012)).	49
Tabela 4.6 - Exemplos de descritores de forma e respectivas fórmulas.	50
Tabela 4.7 - Resumo dos resultados apresentados em alguns dos artigos analisados.	52
Tabela 6.1 - Sumário das principais particularidades do conjunto de dados utilizado.	80
Tabela 6.2 - Características geométricas das imagens em estudo.	82
Tabela 6.3 - Parâmetros utilizados para aplicação dos filtros e observações.	86
Tabela 6.4 - Comparação dos algoritmos de remoção do crânio com as delimitações manuais realizadas pelos dois especialistas (M1 e M2), os resultados são apresentados com base na média e desvio padrão (DP) de todas as imagens da base de dados.	92
Tabela 6.5 - Comparação dos algoritmos de remoção do crânio com o algoritmo semi-automático, os resultados são apresentados com base na média e desvio padrão (DP) de todas as imagens da base de dados.	93
Tabela 6.6 - Resultados obtidos para a segmentação das lesões em comparação com a identificação manual M1 e M2 realizada pelos especialistas, os resultados são apresentados com base na média e desvio padrão (DP) de todas as imagens da base de dados.	97

Tabela 6.7 - Características das lesões segmentadas.	101
Tabela 6.8 - Exemplo da aplicação de descritores de forma das lesões segmentadas nas imagens *4 e *6.	102

Abreviaturas e Símbolos

Lista de abreviaturas e acrónimos

BET	<i>Brain Extraction Tool</i>
BSE	<i>Brain Surface Extractor</i>
CNN	<i>Neural Cellular Network</i> (rede celular neuronal)
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DIR	<i>Double inversion recovery</i>
DP	Desvio Padrão
DP-w	Imagem ponderada em densidade protónica
DSC	<i>Dice Similarity Coefficient</i> (coeficiente de similaridade <i>Dice</i>)
DSE	Sequência dupla <i>spin-eco</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMB	Esclerose Múltipla Benigna
EMM	Esclerose Múltipla Maligna
EMRR	Esclerose Múltipla Remissiva-Recorrente
EMPP	Esclerose Múltipla Progressiva Primária
EMPR	Esclerose Múltipla Progressiva-Recorrente
EMPS	Esclerose Múltipla Progressiva Secundária
EPI	<i>Edge Preservation Index</i> (índice de preservação de orlas)
FCM	<i>Fuzzy c-means</i>
FID	<i>Free induction decay</i> (decaimento de indução livre)
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
FN	<i>False Negative</i> (falsos negativos)
FOV	<i>Field of view</i> (campo de visão)
FP	<i>False Positive</i> (falsos positivos)
fRM	Ressonância Magnética funcional
GM	<i>Gray Matter</i> (matéria cinza)
IR	Inversão-recuperação
IRM	Imagens de Ressonância Magnética
ITK	<i>Insight Toolkit</i>

<i>kNN</i>	<i>k-Nearest Neighbour</i> (vizinhança k-mais próxima)
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LFPR	Taxa de falsos positivos das lesões
LMMSE	Estimativa quadrática mínima linear
LMS	Estimativa mínima quadrática média
LTPR	Taxa de verdadeiros positivos das lesões
MAE	<i>Mean Absolute Error</i> (erro absoluto médio)
MATLAB	MATrix LABoratory
<i>McStrip</i>	<i>Minneapolis Consensus Strip</i>
<i>MIPAV</i>	<i>Medical Image Processing, Analysis and Visualization</i>
MPRAGE	Sequência rápida gradiente-eco
MRF	<i>Markov random field</i> (campo aleatório de Markov)
MSE	<i>Mean Square Error</i> (erro quadrático médio)
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
<i>Nntool</i>	<i>Neural Network Toolbox</i>
<i>Nntraintool</i>	<i>Neural Network Training Toolbox</i>
PEV	Potenciais Evocados
<i>Pixel</i>	<i>Picture elemento</i> (elemento de imagem)
PPV	<i>Positive predictive value</i> (valor preditivo positivo)
PSNR	<i>Peak Signal to-Noise Ratio</i> (relação sinal-ruído de pico)
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RN	Redes Neurais
RNA	Redes Neurais Artificiais
ROI	<i>Region of interest</i> (região de interesse)
SNC	Sistema Nervoso Central
SNR	<i>Signal-to-Noise Ratio</i> (relação sinal-ruído)
SPECTRE	<i>Simple Paradigm for Extra-Cerebral Tissue REmoval</i>
SPM2	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SSIM	<i>Structural SIMilarity index</i> (índice de similaridade estrutural)
STIR	<i>Short tau inversion recovery</i>
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TICV	<i>Total intracranial volume</i> (volume intracranial total)
TLE	<i>Trimmed Likelihood Estimator</i>
TN	<i>True Negative</i> (verdadeiros negativos)
TNP	True Negative Rate (taxa de verdadeiros negativos)
TP	<i>True Positive</i> (verdadeiros positivos)
TPR	<i>True Positive Rate</i> (taxa de verdadeiros positivos)

TR	Tempo de repetição
T1-w	Imagem ponderada em T1
T2-w	Imagem ponderada em T2
UQI	<i>Universal Image Quality Index</i> (índice de qualidade de imagem universal)
VIF	<i>Visual Information Fidelity</i> (fidelidade de informação visual)
Voxel	<i>Volume elemento</i> (elemento de volume)
WM	<i>White Matter</i> (matéria branca)

Lista de símbolos

Do alfabeto latino:

α	Campo de polarização
b_i	Parâmetro <i>bias</i> para o neurónio i
B	Ruído aditivo
c	Componente de contraste da imagem
$\vec{C}^{N,j}$	Representa N elementos do campo aleatório C_j
C_j	Coeficientes da sub-banda j
C_1	Constante incluída para evitar uma instabilidade da intensidade média
C_2	Constante incluída para evitar uma instabilidade do desvio padrão
$D(x, y)$	Distância da origem da transformada de Fourier
E	Valor esperado do argumento
$f(x, y)$	Função contínua que permite representar uma imagem de referência (imagem de entrada)
f_i	Função de ativação da rede neuronal
$g(x, y)$	Função contínua que permite representar a imagem degradada (imagem de saída)
$g(\ \nabla f(x, y, t)\)$	Função de condutância no filtro <i>Perona & Malik</i>
$G(x)$	Distribuição gaussiana dos valores de x
$h(x, y)$	Função de degradação no filtro de <i>Wiener</i>
$H(x, y)$	Filtro Gaussiano
$I(\vec{C}^N; \vec{E}^N s^N)$	Informações a serem extraídas na imagem de referência
$I(\vec{C}^N; \vec{F}^N s^N)$	Informações a serem extraídas na imagem degradada
K	Parâmetro de limiar de magnitude do gradiente que controla a taxa de difusão
l	Componente de luminância da imagem
L	Maior variação entre a intensidade de nível de cinza
M	Linhas de uma matriz que permitem representar a dimensão da imagem
N_{obj}	Elementos de um determinado objeto
N	Colunas de uma matriz que permitem representar a dimensão da imagem
P	Número de <i>pixels</i> na vizinhança de W
$P_{x,gs}$	Probabilidade de sobreposição das imagens

Ref	Imagem de referência
s	Componente de estrutura da imagem
t	Parâmetro de tempo
W	Vizinhança adequadamente escolhida em torno do <i>pixel</i> na localização (x, y)
x_j	Entrada j para o neurónio i
X	Intensidade real de cada <i>pixel</i>
y_i	Saída para o neurónio i
Y	Intensidade estimada de cada <i>pixel</i> com efeito do ruído aditivo
Z	Constante que relaciona o espectro de potência do ruído com o espectro de potência da imagem não degradada

Do alfabeto grego:

α	Parâmetro que ajusta a importância da componente de luminância da imagem
β	Parâmetro que ajusta a importância da componente de contraste da imagem
β_0	Campo magnético externo
γ	Parâmetro que ajusta a importância da componente de estrutura da imagem
$\nabla f(x, y, t)$	Magnitude do gradiente da imagem original no tempo t
δ	Razão giromagnética
ε	Erro quadrático médio
μ	Média
μ_x	Função de intensidade média de x para comparação da luminância
μ_y	Função de intensidade média de y para comparação da luminância
σ	Desvio padrão
σ_x	Função do desvio padrão em x para comparação do contraste
σ_y	Função do desvio padrão em y para comparação do contraste
ω_0	Frequência de precessão ou de <i>Larmor</i> (em Hz ou MHz)
ω_{ij}	Peso de conexão entre os neurónios i e j

Capítulo 1

Introdução à Dissertação e à sua Estrutura

Neste capítulo inicial é apresentado um breve enquadramento da temática em estudo, bem como os objetivos delineados e a metodologia a aplicar no mesmo. Por fim, apresenta-se a estrutura da Dissertação e uma descrição simples da abordagem em cada capítulo.

1.1 - Enquadramento

O sistema nervoso representa uma rede de comunicações internas do organismo (Kandel et al., 2012). É o principal regulador de todas as nossas ações (voluntárias e involuntárias), exercendo controlo sobre quase todas as atividades que ocorrem no nosso corpo. Este controlo é feito através da transmissão de estímulos que percorrem os diversos circuitos neuronais e pela libertação de mediadores químicos através das terminações encontradas nas células nervosas para as diferentes partes do corpo. O sistema nervoso central (SNC) é constituído pelo encéfalo e pela medula espinal, protegidos pelo crânio e coluna vertebral, respetivamente. Compreender e conhecer o seu funcionamento é uma tarefa bastante desafiadora devido à sua complexidade anatómica e funcional (Seeley, Tate, & Stephens, 2003).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, estima-se que a esclerose múltipla (EM) atinja cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo e mais de 5000 em Portugal, Figura 1.1 (Dua & Rompani, 2008). Considerada uma doença autoimune que afeta o cérebro e a medula espinal, é também a mais comum das doenças desmielinizantes. A EM é incurável, crónica e progressiva, apresentando como característica a presença de múltiplas placas na substância branca encefálica e medular, manifestando-se a partir das lesões, por sinais e sintomas neurológicos que podem agravar-se com a evolução da doença. Isso acontece porque o sistema imunológico do corpo confunde células saudáveis com as "intrusas", e ataca-as provocando lesões no cérebro. O sistema imune do paciente corrói a bainha protetora que reveste os nervos, conhecida como bainha de mielina (Minguetti, 2001).



Figura 1.1 - Predominância de EM na Europa em 2012. A EM afeta mais de 600 000 pessoas na Europa (adaptado de (Giovannoni G. et al, 2016)).

A esclerose múltipla é uma doença neurológica documentada na literatura médica desde o início do século XIX. Casos de descrições prévias, possivelmente tratando-se de esclerose múltipla, foram encontrados desde o ano de 1380. Porém, pensa-se que esta foi registrada pela primeira vez em 1822 no diário de *Augustus d'Este*, que provavelmente tinha a doença e a descreveu ao longo de 25 anos, no seu diário pessoal contribuindo para a sua compreensão (Frankel, 1994; Herndon, 2003). *Jean Martin Charcot*, neurologista francês, procedeu em 1868 conjuntamente com *Edmé Vulpian*, à primeira descrição histológica completa da doença com limites bastante imprecisos das lesões, Figura 1.2.

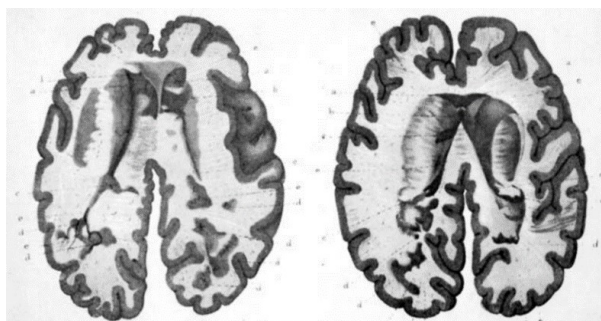


Figura 1.2 - Ilustrações das lesões descritas por *Charcot*, espalhadas na matéria branca do cérebro, particularmente em torno dos ventrículos (Murray, 2005).

Após analisar a autópsia de jovens pacientes que sofriam de tremores e de paralisias verificou a presença de placas cinzentas disseminadas na medula espinal e no cérebro (Murray, 2005). O relato clínico de *Charcot* foi realizado com bastante clareza e especificação de detalhes importantes sobre aspetos clínicos e patológicos, definindo-a como bastante rara e denominando-a de “esclerose em placas”, termo que permanece até hoje (Murray, 2005).

Os sintomas variam amplamente, dependendo da quantidade de danos e dos nervos que são afetados. A EM caracteriza-se por ser uma doença potencialmente debilitante podendo deixar sequelas irreversíveis. Pessoas com casos graves de esclerose múltipla podem perder a capacidade de andar ou falar claramente (Clanet & Lyon-Caen, 1998).

Apesar do fenómeno físico da ressonância magnética nuclear (RMN) ter sido descrito em 1946 por *Block e Purcell* em artigos independentes da *Physics Review* (Bloch, 1946; Purcell, Torrey, & Pound, 1946), as primeiras imagens do corpo humano só foram possíveis após trinta anos, com os trabalhos de diversos cientistas, mas especialmente os de *Paul Lauterbur* e *Peter Mansfield* como referido em (Gossuin, Hocq, Gillis, & Vuong, 2010). Em 1975, *Richard Ernst* propôs o exame de RM utilizando a codificação em fase e frequência e a transformada de Fourier, sendo a base da técnica atual. Pouco tempo depois em 1977, *Raymond Damadian* apresentou a RMN com campo fechado (Torrey, 1995).

Em 1980, *Edelstein e os seus colaboradores* apresentaram imagens do corpo utilizando a técnica de *Ernst*, que correspondia à aquisição de uma única imagem em aproximadamente 5 minutos. A RM funcional (fRM) foi descoberta 12 anos mais tarde permitindo o mapeamento da função de várias regiões do cérebro humano, abrindo novos caminhos para a técnica ecoplanar no mapeamento de regiões cerebrais responsáveis pelo controlo motor e da memória. Esta técnica tem sofrido várias evoluções ao longo dos anos, nomeadamente em relação ao tempo de aquisição e obtenção da qualidade da imagem (Torrey, 1995).

O diagnóstico desta doença pode ser difícil de detetar precocemente, uma vez que os sintomas surgem com intervalos variados e se manifesta indefinidamente. O aparecimento dos primeiros estudos clínicos com o auxílio da ressonância magnética (RM) em 1980 tornou esta técnica numa das mais utilizadas para diagnóstico e auxílio de profissionais de saúde nas mais diversas áreas, nomeadamente na região cerebral. O diagnóstico de EM deixava assim de ser meramente clínico passando a ser fundamentado com imagens de RM.

A ressonância magnética é uma tecnologia médica de imagem que utiliza um forte campo magnético e ondas de radiofrequência para produzir imagens detalhadas dos órgãos internos e tecidos. Neste caso, a RM produz imagens detalhadas do cérebro e medula espinal, revelando a existência de anomalias.

A conciliação entre a Imagiologia e a Engenharia abriu novos horizontes para o diagnóstico médico com repercussões na abordagem clínica aumentando a precisão e exatidão da análise. Assim, torna-se cada vez mais necessário recorrer a técnicas de imagiologia e melhoramento das imagens para facilitar o diagnóstico precoce e tratamento adequado por parte dos médicos para que o paciente consiga viver sem as grandes complicações decorrentes da doença de EM.

As técnicas de processamento e análise de imagem têm-se evidenciado como ferramentas extremamente úteis num vasto leque de aplicações. Uma das maiores vantagens da análise de imagem reside na capacidade de eliminar a subjetividade da análise humana e na possibilidade de extrair informações que seriam difíceis ou até mesmo impossíveis de obter de outra forma. Acresce a este facto também, a possibilidade de se evitarem tarefas extremamente tediosas ou demoradas para os investigadores (Amaral, Mota, Ferreira, & Alves, 2014).

Nos últimos anos, tem-se verificado um grande desenvolvimento de técnicas de análise de imagem em aplicações médicas, principalmente para diagnóstico de doenças. O principal objetivo é extrair informações úteis das imagens e relevantes para a aplicação desejada. Em geral, as imagens adquiridas pelos dispositivos de captura e técnicas especializadas necessitam de transformações e realces para que se tornem mais adequadas e se possa extrair o máximo de informação desejada com

maior eficiência. Os diagnósticos por imagem baseiam-se em medidas de volume, área, diâmetro ou análise da forma e textura das estruturas.

1.2 - Objetivos e Metodologia

A esclerose múltipla é o distúrbio neurológico mais comum diagnosticado em jovens adultos com causas ainda desconhecidas e grandes repercussões na vida dos doentes. A procura ativa de respostas por parte de especialistas e investigadores tem sido crescente, conciliando diversas áreas como a Medicina e a Engenharia.

Embora a doença não possa ser curada ou prevenida, os medicamentos disponíveis podem apenas modificar ou retardar a sua evolução, reduzir a frequência e a gravidade dos surtos, reduzir a acumulação de zonas lesadas no sistema nervoso e ajudar os pacientes a lidarem com os sintomas. De acordo com um estudo realizado no nosso país, dois terços dos portugueses não sabem nem conhecem a patologia de esclerose múltipla (DGS, 2011).

Foi a partir desta problemática e por se tratar de uma doença bastante importante que atinge cada vez mais a população em idade jovem, comprometendo a vida dos doentes que surgiu a motivação para a realização do projeto descrito nesta Dissertação. Torna-se cada vez mais necessário recorrer a técnicas de imagiologia e de processamento e análise de imagem para facilitar o diagnóstico precoce e um adequado tratamento por parte dos médicos para melhorar a qualidade de vida do paciente.

Para o desenvolvimento do projeto de Dissertação fixaram-se os seguintes objetivos principais:

- Construir e implementar uma metodologia de processamento e análise de imagem para segmentação automática de lesões de esclerose múltipla a partir de imagens de ressonância magnética;
- Desenvolver as potencialidades das técnicas de pré-processamento, segmentação e classificação e propor um algoritmo capaz de auxiliar os profissionais de saúde na identificação e classificação das lesões de esclerose múltipla.

De forma mais específica, são ainda objetivos desta tese:

- Identificar as características anatómicas, epidemiológicas e clínicas da patologia de esclerose múltipla determinantes para a análise e classificação das lesões, nomeadamente a sua descrição, causas, predominâncias e formas de manifestação;
- Explorar os princípios físicos, bem como os requisitos técnicos e fatores condicionantes da técnica de ressonância magnética em estudos cerebrais, que permitem o estudo da doença de EM;
- Identificar as características imagiológicas das lesões de EM que podem ser extraídas e analisadas a partir das imagens de RM;
- Descrever as principais etapas de processamento e análise de imagem, bem como alguns dos métodos e técnicas utilizadas até ao momento por diversos autores publicados;
- Explorar as diversas métricas utilizadas para validação dos resultados obtidos;
- Demonstrar as várias aplicações das técnicas de processamento e análise de imagem para identificação de potenciais áreas de interesse;

- Estabelecer linhas de orientação e apoio com vista à posterior utilização e implementação rotineira de segmentação automática de lesões de EM na prática clínica;
- Demonstrar a viabilidade da utilização da técnica de segmentação para identificação e classificação das lesões de EM.

A metodologia seguida tem por base um estudo experimental através de um conjunto de dados publicamente disponível de imagens de ressonância magnética de doentes com esclerose múltipla. O protocolo adotado e as técnicas utilizadas foram escolhidas com base na informação revista e a opinião médica dos especialistas que participaram neste estudo, privilegiando o interesse clínico do mesmo.

1.3 - Estrutura da Dissertação

Este documento está estruturado em 7 capítulos independentes, seguidos das referências bibliográficas. No presente capítulo faz-se uma introdução à temática. Os dois capítulos seguintes centram-se na introdução teórica de alguns fundamentos acerca da patologia de esclerose múltipla e dos princípios básicos de ressonância magnética. No quarto capítulo é realizada uma descrição do estado da arte relativamente aos estudos de investigação com utilização de técnicas de pré-processamento e segmentação na deteção de lesões de esclerose múltipla por ressonância magnética, descrevendo-se alguns dos conceitos básicos de processamento e análise de imagem. Posteriormente, no quinto capítulo é descrita a metodologia implementada no trabalho experimental e alguns conceitos subjacentes à mesma. Os resultados experimentais obtidos e a discussão dos mesmos são enumerados no capítulo seguinte. No último capítulo são apresentadas as importantes conclusões obtidas através do trabalho desenvolvido neste relatório bem como as perspectivas de trabalho futuro.

Apresenta-se de seguida, resumidamente, o conteúdo estruturante de cada um dos restantes capítulos que constituem este documento:

- **Capítulo 2 - Fundamentos de Esclerose Múltipla**

Este capítulo aborda conceitos básicos para a compreensão da patologia de esclerose múltipla. Está organizado em cinco secções, onde é realizada a descrição da doença, as suas principais características epidemiológicas e clínicas, critérios utilizados para o diagnóstico e alguns métodos de tratamento.

- **Capítulo 3 - Ressonância Magnética - Princípios e Aplicação em Esclerose Múltipla**

Neste capítulo, organizado em cinco secções, são apresentados os fundamentos teóricos básicos da ressonância magnética, nomeadamente uma descrição breve dos princípios físicos inerentes a esta técnica. São ainda descritos alguns conceitos importantes para a aquisição de imagens de RM, com detalhe para os principais constituintes do equipamento e o protocolo cerebral usado em pacientes com EM. Por fim são descritas as principais características imagiológicas das lesões e alguns fatores condicionantes no estudo das mesmas, seguido de um breve resumo da informação exposta.

- **Capítulo 4 - Processamento e Análise de Imagem na Detecção de Lesões de Esclerose Múltipla por Ressonância Magnética - Introdução e Estado da Arte**

Neste capítulo é apresentada uma revisão bibliográfica das várias metodologias existentes no âmbito da utilização e aplicação de técnicas de processamento e análise de imagem e são indicados vários exemplos de aplicações. Após a introdução de alguns fundamentos sobre processamento e análise de imagem são caracterizadas as principais etapas realizadas no pré-processamento e descritas as principais características utilizadas para segmentação de lesões de EM e classificação das abordagens. Para cada etapa, são analisados alguns trabalhos relacionados existentes no âmbito desta temática. Por fim, são apresentadas algumas das métricas que permitem avaliar os algoritmos estudados e que posteriormente são empregues neste projeto.

- **Capítulo 5 - Metodologia Desenvolvida**

O capítulo 5 apresenta inicialmente uma visão geral da metodologia desenvolvida nesta Dissertação. De seguida, são descritas as principais características e fundamentos dos algoritmos empregues neste projeto no âmbito de técnicas de pré-processamento, segmentação e classificação de lesões. Por fim são apresentados os recursos computacionais envolvidos neste estudo e um breve resumo da informação apresentada.

- **Capítulo 6 - Resultados e Discussão**

Neste capítulo, organizado em 6 secções, são apresentados os resultados obtidos após a implementação da metodologia descrita. Inicialmente é descrita o conjunto de dados em estudo e particularidades de implementação do mesmo. Nas secções subsequentes, são apresentados os resultados para as etapas de pré-processamento, segmentação e classificação, anteriormente enumeradas.

- **Capítulo 7 - Conclusões e Trabalho Futuro**

O último capítulo expõe as conclusões finais sobre o trabalho desenvolvido, as linhas norteadoras e os resultados experimentais obtidos. Destaca a importância do estudo desta temática e a relevância dos trabalhos existentes, focando os aspetos mais importantes bem como as limitações encontradas ao longo do mesmo. Por fim, são indicadas algumas perspetivas de trabalho futuro no âmbito desta temática.

Capítulo 2

Fundamentos de Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é a mais comum das doenças desmielinizantes, sendo caracterizada pela localização de diversas placas de desmielinização na substância branca encefálica e medular. Estas lesões causam sinais e sintomas neurológicos intermitentes que com a evolução da doença se agravam progressivamente. O presente capítulo aborda a temática central deste estudo, a doença de esclerose múltipla. Inicialmente, efetua-se uma contextualização histórica acerca da patologia, depois procede-se à sua descrição, causas, predominâncias e formas de manifestação. Seguidamente, são descritos os critérios de diagnóstico, bem como os tratamentos utilizados por profissionais de saúde. No final do capítulo são apresentadas as conclusões da informação exposta.

2.1 - Descrição da Doença de Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é uma enfermidade do sistema nervoso central inflamatória, desmielinizante, idiopática e frequentemente incapacitante que afeta a substância branca e acomete predominantemente mulheres na faixa etária dos 20 aos 40 anos (Barkhof, Hazewinkel, & Smithuis, 2013). Caracteriza-se por ser uma doença progressiva com lesões que evoluem ao longo do tempo. As lesões aparecem no sistema nervoso central, no encéfalo especialmente na substância branca, na medula espinal e nos nervos óticos. Este processo desmielinizante faz com que a esclerose múltipla seja considerada uma doença autoimune, induzida quando células específicas do sistema imunológico, os linfócitos *T helper* tipo 1 (Th1) reconhecem componentes da bainha de mielina, levando ao recrutamento de macrófagos e ativação da microglia (Hafler, 2004).

A evolução natural da EM, de acordo com a forma de instalação e progressão dos sintomas neurológicos, pode ser classificada, segundo o consenso de *Lublin e Reingold* (1996) nas seguintes formas clínicas presentes na Tabela 2.1.

A esclerose múltipla remissiva-recorrente (EMRR) caracteriza-se pela presença de surtos definidos por manifestações neurológicas de instalação aguda ou subaguda indicativas de comprometimento de substância branca, com duração mínima de 24 horas com recuperação total ou parcial. Quando ocorre progressão de sintomas ao longo da doença trata-se da forma secundária progressiva (EMPS). A esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) tem início progressivo com eventual ocorrência de

surtos. A esclerose múltipla benigna (EMB) é diagnosticada em pacientes com EMRR que após 10 anos de evolução permanecem com índice de incapacidade avaliado pela *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983) com nível abaixo de 3.

Tabela 2.1 - Tipos de esclerose múltipla (adaptado de (Courtney, 2006)).

Tipos de Esclerose Múltipla	Características
Esclerose Múltipla Remissiva Recorrente (EMRR)	Sintoma de surtos seguidos de recuperação; estável entre ataques.
Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS)	Segunda fase de EMRR; piora progressiva dos sintomas com ou sem recaídas sobrepostas; tratamentos podem retardar esta fase.
Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP)	Acumulação gradual, mas constante aparecimento de problemas neurológicos.
Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente (EMPR)	Evolução progressiva desde o início, às vezes combinada com sintoma agudo de surtos ocasionais.
Esclerose Múltipla Benigna (EMB)	Alguns ataques e pouca ou nenhuma deficiência depois de 20 anos.
Esclerose Múltipla Maligna (EMM)	Evolução da doença de forma rapidamente progressiva.

Na Figura 2.1 encontra-se representada a evolução clínica das formas mais comuns de EM.

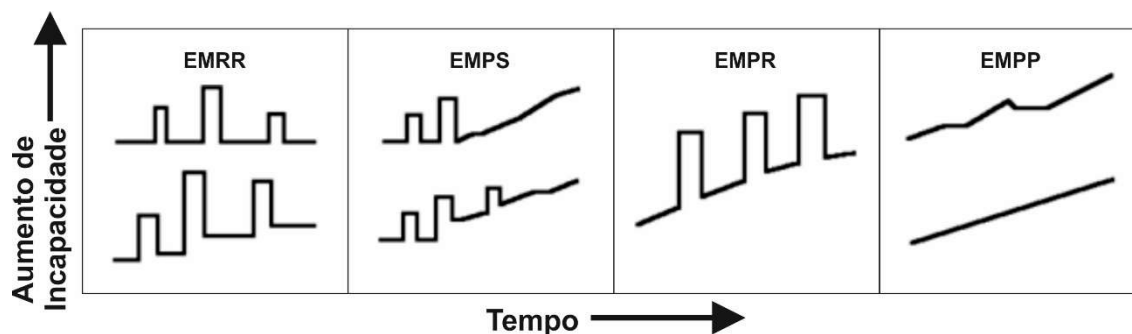


Figura 2.1 - Evolução clínica esquemática das diferentes formas de EM (adaptado de (Dua & Rompani, 2008)).

A forma mais comum da doença presente em 85% dos casos é a EMRR, presença de surtos claramente definidos, com recuperação total ou sequelas residuais e ausência de progressão entre surtos. A EMPS surge em cerca de 80% das pessoas que possuem EMRR, os doentes continuam a ter surtos mas sem recuperação. A EMPP é diagnosticada em 10% dos indivíduos, sendo a forma mais incapacitante e problemática e a EMRR é a menos comum com apenas 5%. Ao contrário das outras formas de EM que se manifestam maioritariamente em mulheres, a EMPP possui a mesma probabilidade de ocorrência em ambos os sexos (MSIF, 2013).

2.2 - Características Epidemiológicas e Clínicas

Demonstrou-se que a prevalência de esclerose múltipla sofre influência de fatores biológicos, geográficos, demográficos e socioculturais. Estudos de prevalência tendem a demonstrar características regionais de manifestação fenotípica, fundamentais para o entendimento na interação desses fatores.

O estudo da história natural da esclerose múltipla também tem ajudado a compreender as características da doença, relativas à razão de gênero e idade de início dos sintomas (Rudge, 1999). A doença é entre duas a três vezes mais comum em mulheres do que em homens, mas os homens têm tendencialmente um início da doença mais tardio com um prognóstico mais grave. A incidência de EM é baixa na infância (2,7 a 5% em idades abaixo de 16 anos), (Hauser, Bresnan, Reinherz, & Weiner, 1982; Y. Patel, Krupp, & Bhise, 2009), aumenta rapidamente após os 18 anos de idade atingindo um pico entre 25 e 35 anos e depois diminui lentamente, tornando-se rara em indivíduos com idades superiores a 50 anos. Estima-se que existam entre 1,3 e 2,5 milhões de casos de EM no mundo, com cerca de 350.000 casos na Europa Ocidental (Dua & Rompani, 2008). Segundo os últimos estudos epidemiológicos, a prevalência e incidência de EM tem vindo a aumentar em todo o mundo.

De uma maneira geral, países situados em grandes latitudes apresentam maior prevalência de esclerose múltipla, sendo comum na Europa, Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia e partes da Austrália, mas rara na Ásia e nas regiões tropicais e subtropicais de todos os continentes. Dentro de regiões de clima temperado, a incidência e prevalência de EM aumenta com a latitude - norte e sul do equador, Figura 2.2 (Dua & Rompani, 2008).

Além dos fatores geográficos, verificou-se que o fator hereditário também tem influência. Cerca de 15% dos pacientes com esclerose múltipla possuem um parente afetado. Contudo, devido à dificuldade em determinar um padrão hereditário, a EM pode ser considerada como uma doença com complexidade genética, na qual indivíduos suscetíveis encontram condições ambientais desencadeantes do processo de desmielinização e degeneração (Hafler, 2004).

A implicação dos fatores ambientais, aos quais os indivíduos geneticamente suscetíveis estariam expostos, ainda não são completamente compreendidos. A exposição à luz solar e a agentes infecciosos, assim como a imunização são sugeridos como fatores imunológicos desencadeantes (Ebers, 2008).

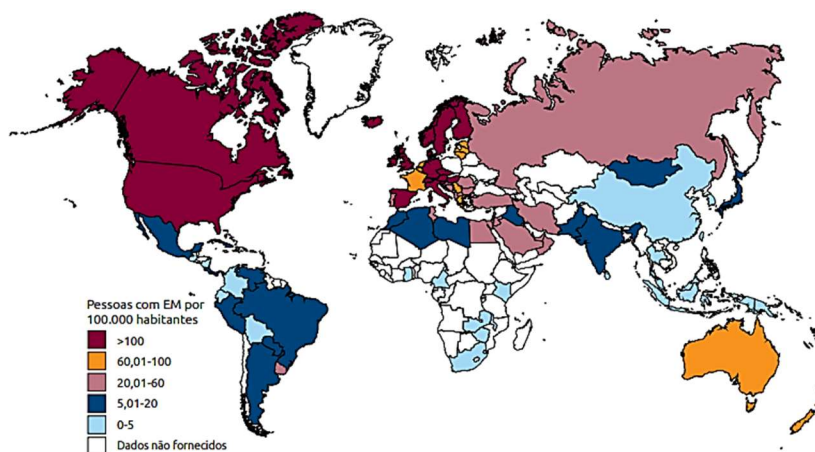


Figura 2.2 - Prevalência de esclerose múltipla no mundo. O número estimado de pessoas com EM aumentou de 2,1 milhões em 2008 para 2,3 milhões em 2013 (MSIF, 2013).

2.3 - Critérios de Diagnóstico

Após a descrição inicial estabelecida por *Charcot*, os critérios de diagnóstico modificaram-se bastante ao longo dos tempos e assentavam em características clínicas, como sintomas, sinais, evolução e remissão, que apareciam no doente. Nos primórdios da doença, os doentes eram tardiamente diagnosticados e apenas quando apresentavam comportamentos patológicos repetidamente, levando a uma esperança de vida curta após o diagnóstico (Murray, 2005). Mais tarde, com o avanço tecnológico dos meios auxiliares de diagnóstico, foram estabelecidos critérios claros para a definição da EM, permitindo o diagnóstico diferencial com outras patologias (Clanet & Lyon-Caen, 1998).

O diagnóstico desta doença pode ser difícil de detetar precocemente devido à manifestação dos sintomas com intervalos de tempo variados. É bastante difícil de realizar corretamente um estudo epidemiológico de esclerose múltipla, devido essencialmente a razões relacionadas com a natureza da patologia, não existindo nenhum marcador específico para a EM e também pelo facto de muitos dos sinais e sintomas associados poderem ser causados por outras doenças, pois os seus indícios não são específicos (Clanet & Lyon-Caen, 1998). A evolução natural da doença pode ser vista como a interação entre dois fenómenos clínicos: surtos e progressão, sendo o último caracterizado por um agravamento dos sinais e sintomas por um período mínimo de seis meses, ou mesmo doze meses, segundo definições mais recentes.

O diagnóstico é realizado por avaliação clínica e utilização de exames complementares como a ressonância magnética, estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) por punção lombar e de potenciais evocados (PEV), com ênfase na disseminação no tempo e no espaço (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2011). Segundo esses critérios, o paciente pode ser diagnosticado como “sem esclerose múltipla”, “possível esclerose múltipla” ou “esclerose múltipla”. Embora, sensivelmente 5% dos pacientes não tenham lesões perceptíveis através de imagens por ressonância magnética (IRM), esta surge como a melhor técnica de diagnóstico (Clanet & Lyon-Caen, 1998).

Como consequência dos avanços tecnológicos, em 2001, ocorreu a inclusão dos critérios de *McDonald* para obtenção de informações e estabelecer a disseminação temporal e espacial a partir de IRM, de modo a facilitar o diagnóstico de EM a partir de um primeiro evento. Estes critérios são revistos a cada cinco anos, como forma de torná-los mais sensíveis, identificando novos pacientes sem perder a especificidade, ou seja, o risco de incluir indivíduos com um falso diagnóstico (McDonald et al., 2001).

Os critérios de *McDonald* presentes na Tabela 2.2 fazem uso de avanços nas técnicas de ressonância magnética que permitem que o diagnóstico seja feito num estágio mais inicial e, portanto, propicia um tratamento e apoio mais cedo.

Tal como acontece com os critérios de diagnóstico anteriores, os indivíduos devem ter um mínimo de dois ataques, afetando mais de um local anatómico, assumindo uma sugestiva apresentação inicial de esclerose múltipla, a segunda lesão não tem necessariamente de ser clinicamente expressa.

Tabela 2.2 - Critérios de *McDonald* revistos em 2010 para diagnóstico de EM (Polman et al., 2011).

Ataques	Lesões	Critério adicional para diagnóstico de EM
≥ 2 surtos	Evidência clínica de ≥ 2 lesões	Nenhum. A evidência clínica é suficiente.
≥ 2 surtos	Evidência clínica de ≥ 1 lesão	<u>Disseminação no espaço</u> : ≥1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial, medula espinal).
1 surto	Evidência clínica de 2 lesões	<u>Disseminação no tempo</u> : aguardar a ocorrência de mais um ataque clínico num local diferente do SNC.
1 surto	Evidência clínica de 1 lesão	<u>Disseminação no espaço e no tempo</u> : aguardar a ocorrência de mais um ataque clínico num local diferente do SNC.
0 surtos (progressão desde o início)		<u>1 ano de progressão da doença</u> (retrospectiva ou prospectiva) determinada por 2 dos critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Evidência de disseminação espacial no cérebro; • Evidência de disseminação espacial na medula espinal, baseada em ≥2 lesões em T2; • Evidência de bandas oligoclonais e/ou aumento do índice IgG (LCR positivo).

As investigações são feitas por quatro razões principais em doentes com EM: 1) permitem que os médicos observem a evolução anatômica das lesões no tempo e no espaço através de imagens; 2) permitem a avaliação da inflamação intratecal por análise do líquido espinal; 3) verificam se a condução alterou num determinado padrão consistente com a desmielinização por meio de potenciais evocados e 4) permitem a exclusão de condições que mimetizam a doença (Compston & Coles, 2002).

Nos últimos trinta anos, a imagem por ressonância magnética tem sido cada vez mais utilizada como uma técnica de imagem de radiação não ionizante com elevada sensibilidade para diferenciar tecidos. Desta forma, a sua escolha torna-se preferencial face a outras técnicas de diagnóstico (Bushberg, 2002).

As técnicas convencionais de imagem por ressonância magnética, tais como sequências ponderadas em T2 e sequências ponderadas em T1 com gadolínio, são altamente sensíveis na deteção de placas de EM e podem fornecer uma avaliação quantitativa da atividade inflamatória e da carga das lesões. As técnicas de IRM tornaram-se a ferramenta paraclínica mais importante para o diagnóstico de EM, para a compreensão da história natural da doença e para monitorizar a eficácia de tratamentos experimentais (Hashemi, Lisanti, & Bradley, 2010).

Os critérios de diagnóstico que incluem esta técnica como método auxiliar, são os de *F. Barkhof* que permitem aumentar a sensibilidade e a especificidade da IRM na deteção da EM. Estes preceitos salientam que um paciente sofre de esclerose múltipla se pelo menos três dos seguintes parâmetros forem encontrados (Clanet & Lyon-Caen, 1998):

- Uma lesão que reforça após a administração de produto de contraste paramagnético (Doyon et al., 2004), ou na ausência de lesão que capte produto de contraste paramagnético, de nove lesões hiperintensas em T2.

- Uma ou mais lesões infratentoriais;
- Uma ou mais lesões justacorticais;
- Três ou mais lesões periventriculares.

A técnica de ressonância magnética tem vindo a desempenhar um papel cada vez maior e único no diagnóstico e tratamento de doentes com esclerose múltipla, desde o início da sua aplicação por (Young et al., 1981) neste domínio. Nos últimos anos, tem havido mudanças consideráveis nos critérios de diagnóstico de EM, a rapidez e precisão de deteção tornou-se mais elevada, sendo visíveis através da RM lesões de pequenas dimensões e o diagnóstico precoce, melhorando a qualidade de vida dos doentes e permitindo o controlo da progressão da doença.

2.4 - Tratamento da Doença

Os sintomas da doença são inúmeros tais como, alterações sensoriais como a perda de sensibilidade táctil ou formigueiro, parestesia, fadiga muscular, espasmos, dificuldades locomotoras, na coordenação e equilíbrio, dificuldades na fala, falta de visão e de perceção das cores, alterações de memória, entre outros (Compston & Coles, 2002).

Não existe nenhuma “cura” para a doença de EM. O tratamento medicamentoso da esclerose múltipla ainda é motivo de discussão, contudo, as formas de tratamento propostas baseiam-se na redução da atividade inflamatória e regulação do sistema imunológico, na tentativa de reduzir os danos e controlar a progressão da doença.

Durante as crises, os medicamentos mais utilizados são os corticosteróides (metilprednisolona e prednisona) em doses e intervalos de tempo variados. Para a forma remissiva-recorrente, o uso do *interferon-B*, com finalidade de retardar a história natural da doença, vem apresentando bons resultados. Para os pacientes com a forma progressiva, os agentes imunossuppressores como a ciclofosfamida e mitoxantrona podem ser prescritos. No entanto, estes agentes apresentam uma eficácia modesta e estão associados a altos níveis de toxicidade (Hafler, 2004).

2.5 - Considerações Finais

Os conceitos abordados neste capítulo visaram principalmente facilitar a compreensão da enfermidade estudada neste projeto. A esclerose múltipla é cada vez mais uma doença que preocupa a população devido aos inúmeros efeitos adversos e incapacitantes e devido ao facto de não existir qualquer tipo de cura. Verifica-se uma maior incidência em jovens adultos e em determinadas regiões, resultando possivelmente da combinação de fatores genéticos e ambientais.

A doença é de difícil diagnóstico precoce, uma vez que os sintomas são múltiplos e aparecem com intervalos de tempo variados. Assim sendo, a avaliação clínica e a utilização de exames complementares como a RM, surgem como o meio mais eficaz para deteção e diagnóstico de lesões, permitindo aos médicos conclusões mais precisas e atempadas acerca da doença. Deste modo, a aplicação de técnicas de processamento de imagem surge como ferramenta fundamental ao auxílio às técnicas imagiológicas.

Capítulo 3

Ressonância Magnética - Princípios e Aplicação em Esclerose Múltipla

A obtenção de imagens por ressonância magnética (RM) tem sido cada vez mais utilizada como uma técnica de imagem de radiação não ionizante com elevada sensibilidade em diferenciar tecidos do corpo humano. O reconhecimento da utilidade da RM para o auxílio de variadas técnicas de imagem é patenteado por vários investigadores, podendo-se observar a rápida expansão, divulgação e as inúmeras potencialidades desta modalidade de imagem médica para diferentes aplicações.

O uso desta técnica em várias aplicações clínicas tem sido crescente, tornando-se preferencial face a outras técnicas de diagnóstico. O grande desenvolvimento das técnicas de processamento e análise de imagem têm contribuído para o conhecimento de vários órgãos e funções do corpo humano, tornando-se cada vez mais um grande auxílio para diagnóstico e análise de profissionais de saúde.

Neste capítulo são descritos os princípios básicos da RM, bem como as principais técnicas de aquisição de imagens. Apresenta-se uma breve descrição das características imagiológicas das lesões de esclerose múltipla (EM) e alguns fatores condicionantes na obtenção das imagens. Por fim são apresentadas as considerações finais do capítulo descrito.

3.1 - Princípios Físicos

Baseada na ressonância magnética nuclear (RMN), fenómeno observado por *Bloch e Purcell* em 1946 para prótons, a IRM foi apenas desenvolvida em 1973 por *Lauterbur e Mansfield* (Gossuin et al., 2010). Em 1972, *Raymond Damadian*, demonstrou a existência de diferentes tempos de relaxação em diferentes tecidos e tumores, motivando a investigação e importância da RM na deteção de doenças.

A imagem por ressonância magnética é baseada na mecânica quântica e utiliza tecnologias avançadas para a criação de fortes gradientes de campo magnético para a excitação e deteção de ondas de radiofrequências (Gossuin et al., 2010).

O princípio físico de RM tem por base a interação de campos magnéticos, pulsos de radiofrequência (RF) e núcleos atômicos. Mas só são átomos “ativos” em RM os que possuem núcleos magnéticos, ou

seja, que possam ser considerados como pequenos ímanes, sem orientação específica na ausência de um campo magnético (Gil & Gerald, 1987).

3.1.1 - Núcleo de Hidrogénio e Fenómeno de Precessão

De todos os isótopos nucleares que dão sinal de ressonância magnética - ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na e ^{31}P , o hidrogénio é o elemento preferencial para a aquisição de imagens, não só devido à sua abundância por todo o corpo (quer sob a forma de água, quer na forma de gordura) mas também por transmitir o maior sinal de IRM (Prasad, 2006). O átomo de hidrogénio possui no seu núcleo um único próton que possui uma propriedade intrínseca designada por *spin* nuclear que dá origem a um momento magnético e a um momento angular, sendo estas as principais características que contribuem para o sinal de RM (Stark & Bradley, 1999).

Na presença de um campo magnético externo (β_0) os prótons possuem um movimento designado de precessão e tendem a orientar-se paralelamente ao campo (estado de equilíbrio) ou numa direção antiparalelo ao campo (estado de excitação) (Gil & Gerald, 1987). Cada núcleo ativo de RM gira em torno do seu próprio eixo. Na ausência de um campo magnético, a orientação dos *spins* é aleatória e os seus momentos magnéticos tendem a anular-se, fazendo com que a magnetização total seja praticamente nula, uma vez que esta é a soma de todos os momentos magnéticos. Os prótons que se encontram alinhados paralelamente ao campo encontram-se num estado de menor energia, enquanto os prótons no estado antiparalelo possuem um nível de energia mais elevado (Brown & Semelka, 2003).

Na Figura 3.1 observa-se os átomos de hidrogénio orientados aleatoriamente, sem a presença de um campo magnético e os *spins* em precessão em torno de um eixo paralelo ao campo β_0 .

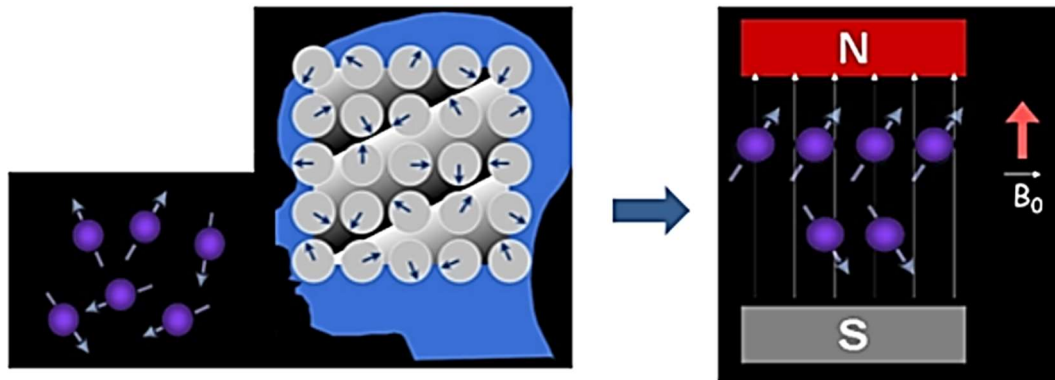


Figura 3.1 - Representação das diferentes orientações dos átomos de hidrogénio e fenómeno de precessão. Os momentos magnéticos encontram-se orientados aleatoriamente segundo o campo magnético β_0 (adaptado de (Westbrook, 2014)).

A equação de *Larmor* descreve a dependência existente entre a frequência angular e o campo magnético:

$$\omega_0 = \gamma \times \beta_0 , \quad (3.1)$$

onde, ω_0 é a frequência de precessão ou de *Larmor* (em Hz ou MHz), γ é a razão giromagnética, única para cada elemento e β_0 a intensidade do campo magnético (em Tesla) (Westbrook, 2010). Assim, cada instrumento de RM tem uma frequência de *Larmor* característica com base na intensidade do seu campo magnético (Lufkin, 1999).

Resumidamente, o processo de formação de imagem por RM engloba a aplicação de um campo magnético e consequente fenómeno de precessão, seleção do corte pelo gradiente, seguido da aplicação de pulsos de RF e receção dos mesmos através da antena e por fim a conversão do sinal em imagem.

3.1.2 - Tempos de Relaxação

A formação de IRM é influenciada pelos tempos de relaxação dos tecidos, isto é, pela velocidade com que se realinham os momentos magnéticos com o campo magnético principal, depois de terem sido alterados por um pulso inicial de RF (Moore & Zouridakis, 2004).

A relaxação é o processo em que os prótons libertam a energia que absorveram do pulso de RF. Este processo é fundamental em ressonância magnética pois fornece o contraste de imagem dos diferentes tecidos (Brown & Semelka, 2003).

Podem quantificar-se dois tempos de relaxação distintos, designados por T1 e T2:

- T1 - tempo de relaxação longitudinal ou de spin-eco - refere-se ao período de tempo que demora para que a magnetização do tecido volte ao seu estado de equilíbrio na direção longitudinal do campo magnético externo após excitação com um pulso de radiofrequência. O excesso de energia que é absorvido pelos spins regressa ao meio durante o processo de relaxação. Corresponde ao tempo após a paragem de um pulso de 90° em que o momento magnético longitudinal demora a atingir 63% do seu valor de equilíbrio.
- T2 - tempo de relaxação transversal ou de spin-spin - refere-se à transferência do excesso de energia depositada no tecido pelo pulso de radiofrequência pelos spins magnéticos. Esta energia transferida resulta na perda da coerência de fase do spin no plano transversal e desfasamento de spin. Corresponde ao tempo após a paragem de um pulso de 90° em que o momento magnético transversal demora a decair para 37% do seu valor de equilíbrio (Brown & Semelka, 2003; Doyon et al., 2004).

Os princípios físicos de RM são bastante complexos, para uma explicação mais detalhada sobre os mesmos aconselha-se a consulta dos livros “*MRI: In Practice*” (Westbrook et al., 2011), “*MRI at a Glance*” (Westbrook, 2010) ou um livro equivalente.

3.2 - Aquisição de Imagem

3.2.1 - Equipamento

O equipamento de RM, tal como qualquer equipamento de imagem médica é composto por um computador para programação e armazenamento de dados e um monitor para visualização das imagens. Possui ainda um campo magnético principal, bobinas de gradientes e bobinas transmissoras e recetoras de RF e uma mesa de exames. A maioria dos magnetes são do tipo supercondutor, ou seja, são compostos por fio condutor capazes de produzir um campo magnético uniforme, para evitar distorções geométricas na imagem e perda de resolução espacial e um campo homogéneo permitindo a obtenção de imagens com elevada intensidade. Em alguns casos, são utilizadas antenas ou bobinas

dedicadas, de vários tipos para determinadas regiões anatómicas que permitem obter uma melhor relação sinal-ruído (SNR), podendo ser transmissoras e/ou recetoras de RF (Lufkin, 1999). A Figura 3.2 ilustra um equipamento de RM e os componentes que o constituem.

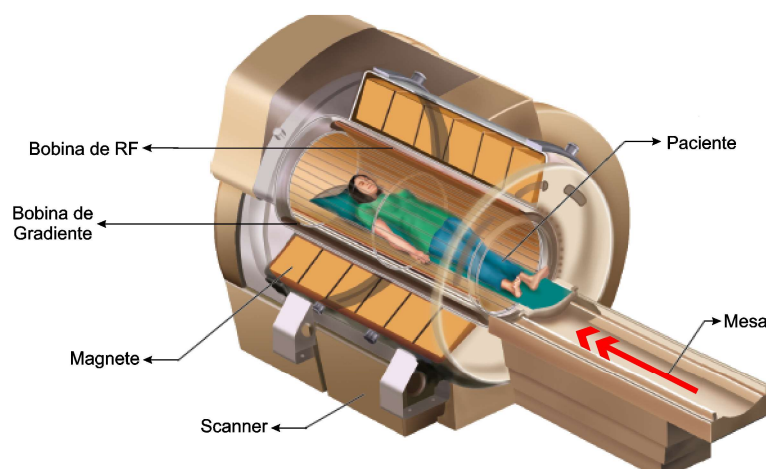


Figura 3.2 - Equipamento de ressonância magnética e respetivos componentes (adaptado de (MedicalChillers, 2015)).

Para fins clínicos, a intensidade de campo magnético dos equipamentos de RM disponíveis varia entre 0.2 a 3.0 Tesla (T), para fins de investigação são utilizadas intensidades de campo magnético acima de 7.0 T (Lufkin, 1999; Westbrook et al., 2011).

Atualmente existem seis grandes fabricantes de equipamentos de RM (*Philips, GE, Siemens, Toshiba, Hitachi e Fonar*) e outros fornecedores de peças, materiais e suplementos incluindo, as bobinas, meios de contraste paramagnético, amplificadores de radiofrequência e magnetes.

3.2.2 - Protocolo para Estudo Cerebral

O exame de ressonância magnética cerebral deve ser realizado para todos os pacientes que possuam uma condição clínica indicativa de um primeiro ataque de origem desmielinizante. O estudo inicial tem como propósito identificar as lesões desmielinizantes do SNC de modo a determinar as suas características e excluir lesões com uma origem não-desmielinizante (Rovira et al., 2010).

Os estudos devem ser realizados de preferência em magnetes de campo alto, 1.5 - 3.0 T, embora os dispositivos de campo médio (1.0 T) também sejam aceitáveis. Existem diversas sequências de pulsos descritas para análise de lesões de esclerose múltipla e diferentes protocolos utilizados pelos especialistas. Em linhas gerais, na prática clínica é usual o estudo nos três planos anatómicos em diferentes ponderações e ainda a sequência *Fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR) para supressão do LCR e obtenção de uma imagem fortemente ponderada em T2, realçando melhor as lesões de EM.

Garantir padrões de segurança e de aconselhamento ideais é tão importante quanto a seleção dos parâmetros corretos em RM. Qualquer movimento do paciente, devido ao medo ou desconforto, é suscetível de degradar a imagem independentemente das suas características de resolução espacial e relação sinal-ruído. Quando um paciente é colocado numa unidade de ressonância magnética, torna-

se essencial garantir a sua segurança magnética e condição médica, proporcionando um ambiente relaxante e uma execução segura (Westbrook et al., 2011).

O principal aspeto de segurança do paciente em qualquer unidade de RM é a segurança magnética. A entrada na sala que contém o campo magnético é interdita a todos os que não se encontrem devidamente preparados e protegidos. Antes de qualquer exame, é realizada uma triagem ao paciente que inclui a verificação de *pacemakers*, clips de aneurisma, corpos estranhos intraoculares, dispositivos de metal ou próteses, implantes cocleares, implantes espinais e estimuladores, possibilidade de gravidez, remoção de todas as joias, cartões de crédito, dinheiro, relógios, entre outros. Geralmente, é aconselhável pedir ao paciente para vestir apenas uma bata enquanto realiza o exame, de modo a evitar que materiais ferromagnéticos entrem inadvertidamente no campo magnético. Estes materiais são fortemente atraídos para o campo magnético externo do *scanner* causando ferimentos devido aos projéteis (Westbrook, 2014).

Devem ser tomados cuidados na transferência de doentes quer para carrinhos ou na sala de exame, especialmente se o paciente se encontra incapacitado fisicamente. Além disso, qualquer equipamento que entre em contacto com o paciente durante a análise deve ser cuidadosamente verificado.

A segurança das bobinas e cabos também é importante, podendo estes aquecer durante o procedimento de ressonância magnética. Neste sentido e de modo a informar o operador de qualquer anomalia durante o exame, tais como sensações de calor ou desconforto, devendo o paciente pressionar uma pera de pressão que lhe é fornecida antes de iniciar o exame. Outra preocupação é o elevado ruído gerado pelas bobinas de gradiente durante o processo de aquisição. Neste sentido, podem ser fornecidos ao paciente para proteção tampões ou auscultadores para reduzir desconforto (Westbrook, 2014).

O bem-estar emocional de um paciente é tão importante quanto a sua condição física. O técnico de radiologia deve fornecer explicações de modo a que o paciente se sinta mais confortável e relaxado durante o procedimento. Situações de claustrofobia são bastante comuns em RM, estes casos requerem atenção e cuidados redobrados para que este se sinta seguro. Em situações extremas o paciente deve ser sedado para uma correta realização do exame (Westbrook, 2014).

A imobilização do paciente é especialmente importante durante exames demorados e é necessária quando a área sob investigação é muito pequena e se pretende uma melhor resolução espacial. Em estudos cerebrais, geralmente o paciente deve ser colocado numa posição natural relaxada, isto é, em posição supina com os braços ao longo do corpo. Em alguns casos são colocadas almofadas de espuma de várias formas e tamanhos para fixar a posição. No final do exame, uma vez que este é longo, os pacientes devem recuperar antes de sair da unidade de RM. Para uma explicação mais detalhada sobre segurança em IRM, aconselha-se a consulta do capítulo 10 do livro “*MRI in Practice*” (Westbrook et al., 2011).

3.2.3 - Sequências de Pulsos

Uma sequência de pulsos é definida como uma série de pulsos de RF, aplicação de gradientes e períodos de tempo intervenientes, que permitem o controlo e a obtenção de diferentes imagens mediante as estruturas que se pretendem estudar. As sequências de pulsos são necessárias porque, sem um mecanismo de reorientação de *spins* existe um sinal insuficiente para produzir uma imagem.

Isto porque o desfasamento ocorre quase imediatamente após o pulso de excitação de RF ter sido removido. Existem muitas sequências de pulsos diferentes, cada uma com uma finalidade específica (Westbrook, 2010). Os principais efeitos das sequências de pulsos são:

- O refasamento de *spins* e remoção de efeitos de não homogeneidade e, portanto, produção de um sinal ou eco que contém informações sobre as características de decaimento T2 de tecido;
- Permitir a manipulação do tempo de eco (TE) e tempo de relaxação (TR) para produzir diferentes tipos de contraste.

Quanto ao seu princípio básico as sequências de pulsos são divididas em dois grandes grupos: as sequências *spin-eco* e as sequências *gradiente-eco*, com inúmeras variações possíveis (Westbrook et al., 2011).

As sequências *spin-eco* e *gradiente-eco* diferem entre si no modo como é efetuado o refasamento dos núcleos após o pulso de excitação e conseqüentemente na produção do eco. Na sequência *spin-eco*, o refasamento é obtido pela aplicação de um pulso de RF de 180°, enquanto que na sequência *gradiente-eco* ocorre por ação dos gradientes.

As sequências inversão-recuperação (IR) foram inicialmente concebidas para proporcionar um bom contraste T1 em sistemas de baixo campo. No entanto, com o desenvolvimento de magnetes supercondutores de alto campo, esta sequência veio a tornar-se menos utilizada para esse propósito. No entanto, estas sequências reemergiram pela possibilidade de serem combinadas com as sequências *spin-eco* rápidas, nomeadamente para produzir imagens ponderadas em T2 em que certos tecidos são suprimidos (Westbrook, 2010; Westbrook et al., 2011).

O objetivo é aplicar um pulso inicial de 180° que irá inverter a magnetização longitudinal para que se consiga, com o início da sequência de pulsos e leitura do sinal, o contraste desejado na imagem ou a anulação do sinal de um determinado tecido. Após este pulso de inversão, o vetor de magnetização dos tecidos irá retomar ao alinhamento pelo processo de recuperação da magnetização longitudinal (processo T1), (Berstein, King, & Zhou, 2004).

A IR é uma sequência de pulsos que começa com um pulso de inversão de 180°, invertendo o vetor de magnetização em saturação total. Quando o pulso de inversão é removido, este começa a relaxar de volta para β_0 . De seguida, é aplicado um pulso de excitação de 90° seguido de um pulso de 180°. O tempo decorrido entre o primeiro pulso de 180° e o pulso de excitação de 90° é conhecido como tempo de inversão (TI). O decaimento de inversão livre (FID) resultante é então repostado por um pulso de 180° para produzir um *spin-eco* no tempo TE (Westbrook et al., 2011).

A inversão-recuperação rápida é uma combinação de recuperação de inversão e *spin-eco* turbo. Nesta sequência, o vetor de magnetização é invertido 180° para a saturação total por um pulso inversor de 180°. Tal como na inversão-recuperação convencional, o TR é o tempo entre cada pulso sucessivo de 180° num corte em particular. Num momento TI é aplicado o pulso de excitação de 90°. No entanto, depois disso, são aplicados múltiplos pulsos de reposição a 180° para produzir múltiplos ecos que são codificados em fase com uma inclinação diferente do gradiente.

- STIR (Inversão-recuperação com Tempo Curto) - usa TI curtos, tais como 100-180 ms, dependendo da intensidade do campo. Estes TI colocam o pulso de excitação de 90° no momento em que o vetor de magnetização da gordura está a passar exatamente através do plano transversal. Neste ponto não há componente longitudinal na gordura e por conseguinte, o pulso de excitação a 90° não produz qualquer componente transversal na gordura e nenhum sinal, resultando numa imagem suprimida de gordura (Westbrook, 2010). A técnica STIR permite a anulação do sinal da gordura e ainda a obtenção de imagens onde a saturação por uso de pulsos de RF não é possível, como em equipamentos de baixo campo (<0,5T), ou onde a homogeneidade de campo não está adequada, como se verifica próximo de implantes de metal (Berstein et al., 2004).
- FLAIR (Inversão-recuperação para Atenuação de Flúidos) - usa TI longos, tais como 1700-2200 ms, dependendo da intensidade de campo para anular o sinal do líquido cefalorraquidiano exatamente da mesma maneira que a sequência STIR. Uma vez que este possui um tempo de recuperação T1 longo, o TI deve ser mais longo para corresponder com o seu ponto nulo (Westbrook, 2010). O uso do pulso de inversão para anular o sinal do LCR permite que a deteção de lesões na substância branca cerebral seja melhor visualizada, pois retira o sinal hiperintenso em imagens ponderadas em T2, permitindo uma análise mais detalhada do tecido cerebral (Berstein et al., 2004).

3.3 - Características Imagiológicas das Lesões

As lesões podem ser visualizadas em qualquer parte do parênquima cerebral mas existem certas áreas em que são típicas de EM, tais como a região periventricular e substância branca justacortical. A predileção por estes locais pode ser explicada em parte pela distribuição de vénulas, onde ocorre a rutura da barreira hemato-encefálica. As lesões infratentoriais e da coluna vertebral são lesões comuns da medula espinal (Pretorius & Quaghebeur, 2003).

As lesões de EM aparecem a maioria das vezes como lesões elípticas ou ovoides, particularmente na substância branca periventricular onde se encontram dispostas como dedos apontados para longe das paredes dos ventrículos laterais, denominado pelos especialistas de "*Dawson Fingers*", Figura 3.3. A forma elíptica destas lesões é atribuída à extensão do processo de desmielinização juntamente com as vénulas que se estendem perpendicularmente às paredes ventriculares. Este tipo de lesões são importantes devido à facilidade de visualização, nomeadamente no plano sagital onde as lesões que afetam o corpo caloso se observam melhor e também por serem sugestivas de existência de EM, uma vez que não se encontram associadas a outras patologias (Trip & Miller, 2005). As lesões justacorticais são vistas frequentemente e também são sugestivas de EM, no entanto estas tornam-se incomuns com o envelhecimento.

As lesões de EM aparecem com diferentes intensidades e formas de acordo com a sequência/corte apresentada pela imagem de ressonância magnética. Além disso, a aparência do tecido e das lesões dependem da imagem de RM utilizada. A Figura 3.4 mostra exemplos de exames de ressonância magnética de um paciente com lesões de esclerose múltipla nas diferentes ponderações.

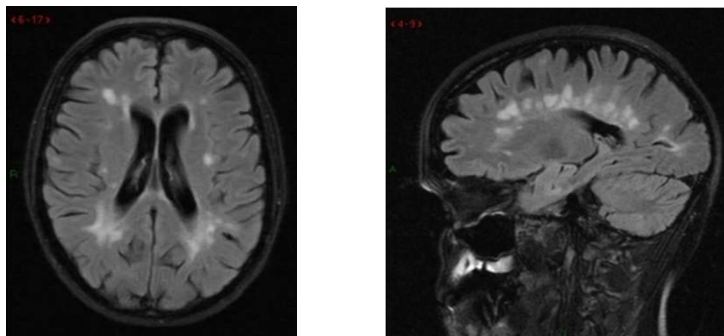


Figura 3.3 - Lesões de EM na sequência FLAIR no plano axial (esquerda) e no plano sagital (direita) dispostas perpendicularmente aos ventrículos laterais em configuração “Dawson Fingers” (Trip & Miller, 2005).

Por exemplo, a substância branca (WM) aparece como tecido brilhante em imagens T1-w, mais escura em imagens T2-w e em nível de cinza intermédio em imagens FLAIR. Em contraste, o LCR é o tecido mais brilhante nas imagens T2-w, enquanto que em ambas as sequências T1-w e FLAIR representa o sinal mais escuro. A matéria cinzenta (GM) aparece com nível cinza intermédio em ambas as imagens ponderadas em T1 (T1-w) e imagens ponderadas em T2 (T2-w) e é ligeiramente mais brilhante do que a WM na imagem FLAIR. Por outro lado, as lesões podem aparecer como sinais de hiperintensidade ou hipointensidade, dependendo das propriedades da própria lesão e do tipo de imagem de RM usada. Por exemplo, as lesões aparecem com hipersinal em imagens ponderadas em densidade protónica (DP-w), T2-w e FLAIR (Lladó et al., 2012).

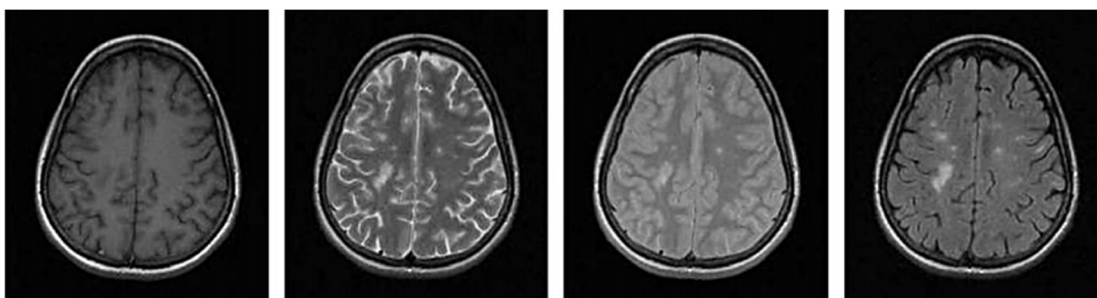


Figura 3.4 - Imagens axiais de RM cerebral com lesões de EM: a) imagem T1-w; b) imagem T2-w; c) imagem DP-w; e d) imagem FLAIR, respetivamente. Os tecidos moles são mais distinguíveis na imagem T1-w, enquanto que as lesões são mais perceptíveis na sequência FLAIR e T2-w (Lladó et al., 2012).

A sequência de imagens FLAIR é a que apresenta uma melhor diferenciação entre tecido saudável e lesões apesar de introduzir alguns artefactos na imagem, o que complica a segmentação de lesões nas regiões subcorticais. As sequências rápidas FLAIR podem ser usadas como um complemento para as sequências T2-w no plano axial e sagital devido à sua alta sensibilidade na deteção de corpo caloso e das lesões justacorticais e periventriculares (Rovira et al., 2010).

3.4 - Fatores Condicionantes em RM

Durante a formação das imagens de RM estas são suscetíveis de apresentar distorções, sendo as mais comuns causadas pelo campo magnético principal e por artefactos, podendo causar o desalinhamento das mesmas (Bricq, Collet, & Armspach, 2008).

Os artefactos correspondem a efeitos visuais presentes numa imagem e que não correspondem ao objeto real em estudo, podendo surgir sob a forma de linhas, pontos, padrões repetidos, imagens em

espelho ou distorções. Em RM, assim como noutras técnicas de imagem, os artefactos são frequentes e variados de acordo com a sua origem. O conhecimento da existência de erros e de artefactos é essencial para a correta interpretação das imagens obtidas, sendo alguns deles evitáveis pela escolha dos parâmetros de aquisição das mesmas (Doyon et al., 2004).

A presença de ruído nas imagens é afetada pelo instrumento de captura, pelo meio de transmissão de dados, pela quantização de imagem e pela fonte discreta de radiação. O ruído Gaussiano ou ruído aditivo aleatório é observado em imagens naturais, as imagens de RM são corrompidas pelo ruído *Rician*, que surge do ruído Gaussiano complexo nas medições de domínio de frequência originais (Nobi & Yousuf, 2011). Alguns fatores condicionantes em RM podem ser gerados por:

- Situações intrínsecas ao doente - como por exemplo, a gordura, o movimento físico do paciente, o movimento fisiológico interno ou a presença de componentes metálicos;
- Situações externas ao paciente e inerentes ao método de aquisição - tal como a sobreposição de estruturas, as interferências ferromagnéticas, o ruído aleatório ou as não homogeneidades de ganho da antena de RF, que se manifestam pelas variações espaciais lentas da intensidade dos tecidos na imagem e se devem às imperfeições do equipamento de aquisição ou à interação eletrodinâmica induzida no paciente (Bricq et al., 2008).

Deste modo, os artefactos podem ser classificados e ordenados de acordo com o mecanismo físico ou a propriedade do sistema de IRM responsável pela sua ocorrência, tais como efeitos de não homogeneidade de β_0 e de suscetibilidade, efeitos de não homogeneidade de β_1 e comprimento de onda, efeitos de desvios químicos, efeitos de fluxo sanguíneo e magneto-hidrodinâmicos e efeitos relacionados com SNR, Tabela 3.1 (Dietrich, Reiser, & Schoenberg, 2008). Na Figura 3.5 verificam-se alguns dos artefactos presentes na aquisição de imagens de RM cerebral no estudo de EM.

Tabela 3.1 - Relação entre a parte do sistema e alguns tipos de artefactos presentes em IRM.

Parte do Sistema de IRM	Tipo de Artefacto	
Magneto	Distorção Geométrica	Inomogeneidade do Campo Magnético
	Erros de Saturação de Gordura	Instabilidade do Campo Magnético
	Desvio Químico	
Gradiente de Campo Magnético	Distorção Geométrica	Instabilidade dos Gradientes
Sistema de RF	Posicionamento do Paciente	Inomogeneidade do Campo de RF
	RF Anómala	
Técnica de Aquisição	Envelopamento ou <i>Aliasing</i>	Desvio Químico
	Sombreamento	Amostragem do Sinal
		Truncamento
Processamento do Sinal	Método de Reconstrução	Filtragem
Implicações no Paciente	Suscetibilidade Magnética	Movimento Voluntário e Involuntário
	Presença de Objetos Metálico	Fluxo Vascular ou Liquórico

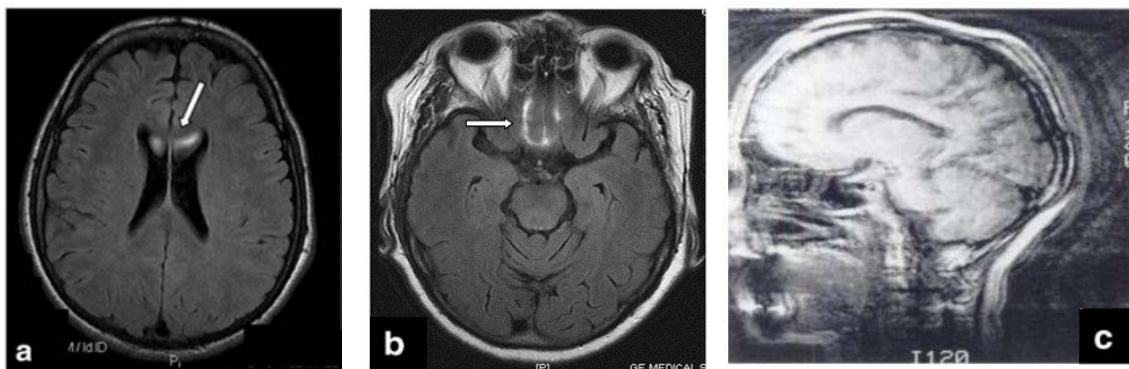


Figura 3.5 - a) Artefacto devido ao fluxo do LCR nos ventrículos; b) Artefacto de suscetibilidade magnética (Lavdas et al., 2014); c) Artefacto devido ao movimento do paciente durante a aquisição das imagens (Doyon et al., 2004).

3.5 - Considerações Finais

A imagem por ressonância magnética é a técnica de imagiologia preferencial na análise de esclerose múltipla. Embora exista a necessidade de um diagnóstico clínico em EM, a ressonância magnética tornou-se uma ferramenta fundamental na compreensão e seguimento da doença e uma mais-valia para confirmar o diagnóstico clínico. O princípio de funcionamento da RM baseia-se na aquisição de imagens do corpo humano através de núcleos de átomos de hidrogénio que quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de RF em determinada frequência (Frequência de *Larmor*), se orientam segundo uma direção e emitem um sinal que posteriormente é captado por uma antena e transformado em imagens.

Várias técnicas de imagem podem ser usadas, mas as imagens cerebrais na ponderação FLAIR e T2 são descritas como as preferenciais uma vez que apresentam melhores resultados. Também as lesões ao nível dos ventrículos são as mais fáceis de detetar devido à sua estrutura única em forma de *Dawson Fingers*. Deste modo, o diagnóstico através de técnicas imagiológicas centra-se principalmente nestas imagens características. Os exames de ressonância magnética são muito difíceis de avaliar devido a inúmeros artefactos associados a situações intrínsecas ao paciente e outras externas e inerentes ao método de aquisição. Várias técnicas devem ser aplicadas de modo a atenuar e evitar ao máximo alterações nas imagens de modo a possuir uma melhor interpretação dos resultados de IRM.

Capítulo 4

Processamento e Análise de Imagem na Detecção de Lesões de EM por RM: Introdução e Estado da Arte

Nos últimos anos, tem-se verificado um grande desenvolvimento de técnicas de processamento e análise de imagem em aplicações médicas, principalmente para diagnóstico de doenças. Uma das maiores vantagens da análise de imagem reside na capacidade de eliminar a subjetividade da análise humana e na possibilidade de extrair informações que seriam difíceis ou até mesmo impossíveis de obter de outra forma. Acresce a este facto também, a possibilidade de se evitarem tarefas extremamente tediosas e demoradas para os investigadores (Amaral et al., 2014).

Resumidamente, processar uma imagem consiste em transformá-la sucessivamente com o objetivo de extrair a sua informação mais facilmente. Este capítulo aborda uma revisão do estado da arte relativamente à utilização e aplicação de técnicas de processamento e análise de imagem nomeadamente a segmentação de lesões de esclerose múltipla (EM) obtidas através da ressonância magnética (RM). O presente capítulo inicia-se com o estabelecimento de alguns conceitos e posteriormente expõe alguns dos métodos e técnicas utilizadas até ao momento por diversos autores e disponíveis para estudo das lesões de EM.

4.1 - Principais Etapas do Processamento e Análise de Imagem

A importância do sistema visual prende-se com a riqueza de informação que este facultar, não só em termos quantitativos mas também qualitativos. Contudo, ao contrário da visão humana que é limitada à banda visível do espectro eletromagnético, os computadores e aparelhos imagiológicos cobrem quase todo o espectro. Nos últimos anos, têm-se realizado vários estudos no sentido da implementação de sistemas computacionais capazes de executar funções do sistema visual humano. Assim, o processamento digital de imagem comporta um largo e variado campo de aplicações tais como: medicina, detecção remota, astronomia, inspeção industrial, defesa, biometria, biologia, vigilância, exploração espacial, análise de documentos e investigação criminal, entre outros (Gonzalez & Woods, 2002; Tavares, 2013).

Em Processamento e Análise de Imagem são normalmente consideradas quatro áreas principais de atuação:

- *Melhoramento ou realce de imagens*: que consiste na tentativa de melhorar e realçar subjetivamente certas características de uma dada imagem, como por exemplo melhorar o contraste e reduzir o ruído;
- *Restauração de imagens*: que consiste no restauro da qualidade das imagens que tenham sido degradadas por qualquer processo, como por exemplo distorção geométrica ou movimento;
- *Compressão de imagens*: que consiste na tentativa de representar uma imagem original de forma mais simples e leve sem que ocorra perda de informação, requerendo assim menos recursos;
- *Análise de imagens*: que consiste em descrever ou interpretar uma dada imagem ou sequência de modo a medir, reconhecer e classificar uma ou um conjunto de imagens.

As três primeiras áreas costumam ser agrupadas na designação de processamento de imagem enquanto a última se encontra ligada à análise de imagem, aparecendo muitas vezes associada à área de Visão Computacional (Tavares, 2013).

Para a manipulação de imagens através de ferramentas computacionais é necessário percorrer algumas etapas de processamento dessas imagens antes de realizar a classificação e análise de padrões. Podemos considerar 4 etapas fundamentais no processamento e análise de imagem: 1) a aquisição; 2) o pré-processamento; 3) a segmentação e 4) a análise de imagem - Figura 4.1 (Pedrini & Schwartz, 2007).

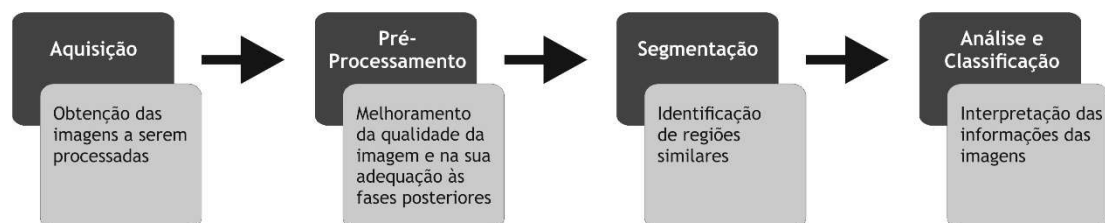


Figura 4.1 - Etapas fundamentais de processamento e análise de imagem e principais objetivos.

4.1.1 - Aquisição

Para visualização e processamento de imagem é necessário que esta seja representada de forma apropriada, como uma função contínua $f(x, y)$ de duas coordenadas no plano numa matriz de M linhas e N colunas (Sonka, Boyle, & Hlavac, 1998).

A aquisição de imagens médicas consiste em obter imagens do corpo humano através de dispositivos de captura que variam conforme o tipo de imagens de interesse, tais como tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia, raios-X, entre outras. Cada tipo de imagem é adquirido utilizando diferentes sensores e técnicas. Com poucas exceções, todas as técnicas imagiológicas envolvem um mapeamento de uma cena 3D num espaço 2D (Acharya & Ray, 2005).

Embora existam vários cuidados na aquisição das imagens, ocorre sempre o aparecimento de alguma informação indesejável. Quanto melhor a qualidade da imagem adquirida, mais fáceis e rápidos serão os processamentos das fases posteriores.

4.1.2 - Pré-Processamento

As técnicas de pré-processamento abrangem operações prévias necessárias ao processamento de imagem, de modo a melhorar a qualidade da mesma ou suprimir informação irrelevante. Nesta etapa, procura-se modificar e preparar valores dos *pixels* da imagem com o objetivo de facilitar as operações subsequentes e a obtenção de melhores resultados (Awcock & Thomas, 1996).

O pré-processamento pode ser dividido em duas abordagens, o realce e a recuperação de imagens. O realce de imagens é utilizado para melhorar a qualidade ou enfatizar algum aspeto particular, tal como o aumento do contraste e manipulação do histograma. A recuperação consiste na reconstrução de uma imagem que foi degradada usando algum conhecimento do fenómeno que originou a degradação, aplicando-se o processo inverso para recuperar a imagem original. As funções de redução de ruído ou suavização são consideradas técnicas de restauro porque envolvem a extração de características da imagem (Awcock & Thomas, 1996; Gonzalez & Woods, 2002).

4.1.3 - Segmentação

A segmentação de imagem tem como finalidade subdividir uma imagem nos objetos ou regiões que a constituem e que se diferenciam entre si, para que os *pixels* em cada região possuam um conjunto idêntico de propriedades ou atributos (Acharya & Ray, 2005). É usual denominar “objetos” da imagem ao conjunto de *pixels* de interesse ou que fornecem alguma informação para o processamento de imagem e “fundo” ao grupo de *pixels* que podem ser desprezados ou que não têm utilidade para o processamento. Estes atributos podem incluir níveis de contraste, valores espectrais ou propriedades de textura (Gonzalez & Woods, 2002).

A segmentação é considerada a fase mais crítica do tratamento de informação, uma vez que é nesta etapa que são definidas as regiões de interesse para posterior processamento e análise. Quaisquer erros ou distorções refletem-se nas etapas seguintes e no resultado final. Esta etapa pode ser muito simples se a imagem de interesse possuir poucos objetos bem definidos e com um bom contraste em relação ao fundo, e muito complexa quando o objetivo é separar diversas regiões com muito ruído e pouco contraste, como acontece normalmente em imagens médicas (Pedrini & Schwartz, 2007).

Os algoritmos utilizados em segmentação de imagem são baseados em duas propriedades básicas dos valores de intensidade, a similaridade entre *pixels*, baseada em mudanças bruscas nos valores de intensidade dos *pixels* da imagem e a descontinuidade, baseada na sua partição em regiões semelhantes de acordo com um conjunto de características predefinidas (Pedrini & Schwartz, 2007).

Deve ser salientado que não existe um modelo concreto e único para a segmentação de imagens, cada processo é adaptativo às características particulares de cada tipo de imagem e aos objetivos pretendidos. Apesar da existência de variadas técnicas de segmentação de imagens, existe na atualidade uma constante procura e elevado interesse no desenvolvimento de novas técnicas.

4.1.4 - Análise e Classificação

A etapa de análise e classificação de imagens tem como objetivo a interpretação e identificação automática dos objetos segmentados na imagem. O termo análise está relacionado com o tratamento da informação presente na imagem. Esta fase é chamada de parametrização e é nela que várias medidas quantitativas são utilizadas para descrever diferentes informações dentro de uma imagem (Portes De Albuquerque, Andrade Esquef, & Portes De Albuquerque, 2008).

Desde a descrição da EM por *Charcot* no século XIX, tem havido uma necessidade crescente de diagnosticar com precisão esta patologia com a menor variabilidade e erro de diagnóstico através da utilização de imagem por RM. Hoje em dia, é cada vez mais importante continuar a aprimorar o modo como diagnosticamos, classificamos e tratamos esta doença do SNC para continuar a melhorar os resultados clínicos e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

A identificação de classes é usualmente realizada a partir da identificação de agrupamentos em *clusters* de objetos. Podemos dividir a classificação em dois tipos, métodos supervisionados e não supervisionados. (Andrade Esquef, Portes De Albuquerque, & Portes De Albuquerque, 2003).

A maioria das metodologias computacionais existentes para seguir e analisar o movimento e/ou deformação de objetos a partir de seqüências de imagem são baseadas em procedimentos estatísticos, estocásticos ou físicos. Exemplos de tais técnicas são as baseadas em modelações estatísticas com base em modelos de distribuição pontual, filtragens estocásticas como o filtro de *Kalman* e filtros derivados e modelações físicas a partir de método dos elementos finitos (Tavares, 2013).

4.2 - Técnicas para Pré-Processamento de Imagens Médicas

O pré-processamento refere-se a todas as alterações feitas à imagem antes da segmentação. Para a maior parte, o objetivo desta etapa é minimizar o efeito de artefactos da imagem e alinhar as diferentes seqüências no mesmo espaço. A segmentação de imagens cerebrais de RM é difícil, atendendo aos parâmetros variáveis da imagem tais como intensidades que se sobrepõem, ruído, volume parcial, gradientes, movimento, ecos, bordas confusas, variações anatômicas normais e artefactos de suscetibilidade (Seghier, Criniona, Pricea, & Ramlackhansingha, 2008). No entanto, do ponto de vista do processamento de imagem, é comum para simplificar todos estes problemas, definir as intensidades Y de cada *pixel* como:

$$Y = \alpha X + B , \quad (4.1)$$

onde X é a intensidade real, α é um campo de polarização multiplicador suave que provoca falta de homogeneidade de intensidade devido à sensibilidade da bobina de receção e B representa o ruído aditivo. Enquanto se assume muitas vezes que B segue uma distribuição Gaussiana, existem outras abordagens diferentes para a correção do campo de polarização de α (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998).

Por conseguinte, antes de qualquer abordagem de segmentação de lesões de EM, há geralmente duas etapas de pré-processamento que devem ser realizadas: em primeiro lugar, a remoção dos artefactos da imagem e de seguida, a remoção de tecido não-cerebral, como por exemplo o crânio. Outras etapas opcionais podem ser aplicadas, como a equalização dos tecidos cerebrais suaves ou o

registo entre as diferentes imagens. Nesta seção, são descritas resumidamente essas etapas (Lladó et al., 2012).

4.2.1 - Principais Etapas de Pré-Processamento Aplicadas ao Estudo de EM

As principais etapas de pré-processamento frequentemente aplicadas antes da segmentação:

- **Registo:** As sequências de RM do mesmo doente são registadas no mesmo espaço (espaço do doente ou espaço estereotático(Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994; Maes et al., 1997). O registo também pode ser aplicado para alinhar um atlas do cérebro para fornecer algumas estimativas iniciais dos tecidos cerebrais.
- **Extração do cérebro:** O cérebro é extraído da imagem e a segmentação ocorre apenas nos *voxels* restantes (Fennema-Notestine et al., 2006; S. Smith, 2002).
- **Correção de não homogeneidade de intensidade:** A intensidade do mesmo tecido pode variar na imagem devido à não homogeneidade dos campos magnéticos estáticos ou aplicados no *scanner* (Sled & Pike, 1998). Os métodos de correção permitem reduzir a variação suave de intensidade para simplificar a subsequente segmentação, embora alguns métodos de segmentação tenham em conta esse efeito (Ashburner & Friston, 2005; Van Leemput, Maes, Vandermeulen, & Suetens, 1999; Wells, Grimson, Kikinis, & Jolesz, 1996).
- **Redução de ruído:** Vários métodos de redução de ruído documentados (Bao & Zhang, 2003; Coupé et al., 2008; Gerig, Kubler, Kikinis, & Jolesz, 1992) foram aplicados a dados de RM de pacientes com EM. O efeito negativo do ruído na imagem também pode ser reduzido incorporando informação espacial na segmentação com campos aleatórios de *Markov* (MRF) (Ahmed et al., 2002; Y. Zhang, Brady, & Smith, 2001).
- **Normalização de intensidade:** Alguns métodos de segmentação exigem que a intensidade da imagem seja semelhante à das imagens de treino, dependendo de um passo de normalização. Estes métodos permitem modificar a intensidade gama da imagem alvo e mapeiam-na numa faixa de intensidade predefinida (Nyul, Udupa, & Zhang, 2000)

O efeito do pré-processamento da imagem sobre a segmentação é importante, contudo, não é muito mencionado na bibliografia. No entanto, os efeitos de cada etapa de pré-processamento podem afetar cada método diferenciadamente, tornando difícil qualquer generalização.

4.2.2 - Trabalhos Relacionados

Para uma análise dos métodos de pré-processamento enunciados no estado da arte, foi realizada uma pesquisa nos motores de busca, *PubMed* e *Scopus*, a 30 de Setembro de 2016. A partir dos 24 artigos encontrados inicialmente foram selecionados 20 trabalhos considerados pertinentes para o estudo com base em vários critérios de seleção. Os descritores de pesquisa utilizados encontram-se presentes na Tabela 4.1. Foram selecionados os artigos que fizessem referência a algoritmos e técnicas aplicadas na etapa de pré-processamento de imagens com base em RM para que se pudessem analisar as técnicas descritas. Todos os artigos que se encontraram em ambas as bases de dados foram

selecionados e apenas contabilizados uma vez. Os artigos rejeitados faziam referência a outras técnicas imagiológicas, revelando-se como não pertinentes para este estudo.

Tabela 4.1 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da etapa de pré-processamento.

Motores de Busca	Expressões de Pesquisa
<i>PubMed</i>	((pre-processing [Title/Abstract]) OR preprocessing [Title/Abstract]) AND multiple sclerosis [Title])
<i>Scopus</i>	(TITLE-ABS-KEY (pre-processing) OR TITLE-ABS-KEY (preprocessing AND TITLE (multiple sclerosis)))

Na década de 90, surge a primeira aplicação de um filtro de difusão anisotrópico, desenvolvida por (Jackson, Narayana, Wolinsky, & Doyle, 1993), com o intuito de diminuir o ruído em regiões de baixa frequência sem degradar os contornos de alta frequência e melhorar as definições e características de agrupamento, resultando numa segmentação mais exata. Os autores indicaram que a precisão e reprodutibilidade na análise volumétrica das lesões podia ser significativamente aumentada através do pré-processamento das imagens com um filtro de difusão anisotrópico.

Também o estudo de (Johnston, Mackiewicz, Anderson, & Atkins, 1996) sugere o realce de imagem usando filtragem homomórfica e a aplicação da tarefa de remoção de regiões antes da correção de não homogeneidade. Entre os vários algoritmos de correção que lidam com o campo multiplicativo suave, o mais conhecido e utilizado é a normalização não-uniforme não-paramétrica (N3) (Sled et al., 1998).

Duas obras mais recentes, foram analisadas e comparadas para extrair regiões do cérebro a partir de imagens de RM. No primeiro estudo, realizado por (Boesen et al., 2004), foram comparados quatro sistemas: *Statistical Parametric Mapping* (SPM2) (Ashburner & Friston, 2000), *Brain Extraction Tool* (BET) (S. Smith, 2002), *Brain Surface Extractor* (BSE) (Shattuck et al., 2001) e *Minneapolis Consensus Strip* (*McStrip*) (Rehm et al., 2004). Os sistemas foram validados através de três conjuntos de dados de imagens T1-w. Os autores concluíram que o algoritmo híbrido *McStrip* que incorpora o limiar de intensidade, deformação não-linear e detecção de borda, consistentemente superou o SPM2, BET e BSE.

No segundo estudo, os autores (Hartley et al., 2006), avaliaram dois programas de extração cerebral amplamente utilizados, o BET e o BSE, em 296 imagens DP-w comparando imagens segmentadas automaticamente com imagens segmentadas manualmente por um único operador e calculando o volume intracraniano a partir das imagens segmentadas automaticamente. Concluíram que ambos os métodos estimaram um volume intracraniano total que se correlacionou bem com o volume calculado manualmente e que nenhum dos dois métodos tem vantagem em relação ao outro em termos de cálculo do volume intracranial total (TICV). No entanto, houve diferenças entre os dois métodos, o algoritmo BET diferiu mais do volume calculado manualmente do que TICV sobre-estimado, no entanto, foi melhor correlacionado com o volume calculado manualmente e apresentou menor variação do que o BSE. Em ambos os estudos, as segmentações manuais foram usadas como o *gold standard*.

Também (Rehm et al., 2004), aplicaram o algoritmo *McStrip* que incorpora extração base de atlas através de deformação não linear, mascaramento do limiar de intensidade com restrições de conectividade e operações morfológicas de borda com base em máscaras para esta tarefa. Várias métricas de volume e limite calculadas permitiram avaliar a reprodutibilidade e precisão do *McStrip* em relação à extração manual do cérebro, produzindo resultados satisfatórios.

Os autores descritos em (Wu et al., 2006) sugeriram executar a tarefa de remoção de regiões antes da aplicação de correção de não homogeneidade. Deste modo, a correção seria realizada apenas nos *voxels* pertencentes aos tecidos cerebrais internos obtendo-se uma maior precisão e especificidade do algoritmo na detecção de lesões.

No estudo de (García-Lorenzo et al., 2008), todas as imagens são submetidas ao mesmo fluxo de trabalho de pré-processamento: correção da heterogeneidade de intensidades (Ginneken, Heimann, & Styner, 2007) registo multimodal intra-sujeito (Warfield, Zou, & Wells, 2004) e extração do cérebro (Wells et al., 1996). Confirmaram que as etapas propostas permitiram uma melhor detecção das lesões, no entanto obtiveram uma elevada variabilidade no contorno das lesões, sugerindo a necessidade de melhorar a qualidade dos dados e a carga total da lesão.

Outras etapas de pré-processamento podem ser aplicadas para melhorar a classificação de tecidos e a subsequente segmentação das lesões, tais como as abordagens propostas nos estudos de (Zijdenbos, Forghani, & Evans, 2002) e (Hou & Huang, 2008). Os passos descritos por estes autores incluem o registo entre as diferentes imagens de RM (Bardera, Feixas, Boada, & Sbert, 2010), a normalização de intensidade (Shah et al., 2011) e a transformação de um espaço padrão para facilitar a segmentação baseada em atlas. Os autores utilizaram o sistema de coordenadas *Talairach* para descrever o local das estruturas cerebrais que são independentes das diferenças individuais no tamanho e na forma global do cérebro (Talairach & Tournoux, 1988).

Os autores (Nakamura & Fisher, 2009) pré-processaram imagens ponderadas em T1 através de um filtro de difusão anisotrópica (Perona & Malik, 1990b), correção de variação de intensidade N3 (Sled et al., 1998) e correção de intensidade entre cortes. Verificaram que o algoritmo de correção de intensidade entre cortes estima e reduz a perda de sinal devido à queda de intensidade nos cortes superior e inferior. As imagens FLAIR e T1 são co-registadas usando um algoritmo de informação mútua normalizada (Pluim, Maintz, & Viergever, 2003) com otimização *downhill simplex* (Press, Teukolsk, Vetterling, & Flannery, 2002). Após o pré-processamento, os *voxels* dentro da máscara cerebral estão prontos para serem classificados com base na intensidade e na informação anatômica e morfológica.

Recentemente, (Tustison et al., 2010) propuseram duas melhorias ao método de normalização não-uniforme não-paramétrica e uma nova implementação designada de *Nick's N3* (N4) baseado na biblioteca *Insight Toolkit* (ITK). Os autores descritos em (Cabezas, Valverde, et al., 2014) também aplicaram o filtro de correção N4, combinado com o filtro de difusão anisotrópica para recuperar a intensidade original da imagem e um algoritmo de normalização intersujeito focado no histograma de intensidade de cada paciente. Para realizar o registo de atlas, na transformação das diferentes imagens do mesmo sistema de coordenadas, decidiram implementar em ITK um dos métodos mais comuns com base numa abordagem multi-resolução (Rueckert et al., 1999).

Para remoção do crânio foi aplicado o algoritmo BET, uma ferramenta da *toolbox* FSL (Jenkinson et al., 2012), disponível livremente com base em imagens T1-w e amplamente utilizada no

processamento de IRM. Depois aplicaram um filtro de difusão anisotrópica do *software* ITK e implementaram uma versão dimensional N da equação de difusão anisotrópica clássica de *Perona & Malik* (Perona & Malik, 1990b) para imagens escalares, para preservar as bordas sobre as regiões mais suaves de acordo com a magnitude do gradiente em cada ponto. Também (Lladó et al., 2012) utilizou o mesmo método para definição de intensidades e análise de homogeneidade.

Mais detalhadamente, (Popescu et al., 2012), avaliaram a otimização da escolha de parâmetros para o algoritmo BET em imagens T1 3D de esclerose múltipla. Antes de executar o BET, foram aplicados diferentes *pipelines* de pré-processamento: (1) sem pré-processamento, (2) remoção de cortes do pescoço ou (3) correção de não homogeneidade N3 e posteriormente analisado o seu efeito sobre o algoritmo. Embora o padrão BET tenha um desempenho razoável na maioria das imagens, este pode ser substancialmente melhorado. A remoção dos cortes do pescoço, quer externamente quer dentro da BET, tem um efeito positivo na qualidade de extração do cérebro. Os autores demonstraram que a opção BET "B" com $f = 0,1$ após a remoção dos cortes do pescoço é a que funciona melhor para todos os protocolos de aquisição. Também (Roy, Carass, & Prince, 2013b) tiveram como base as mesmas etapas de pré-processamento no algoritmo.

No estudo de (Cabezas, Valverde, et al., 2014), antes da etapa de segmentação foi utilizada a sequência de pré-processamento da Figura 4.2, em que inicialmente foi realizada a remoção do crânio, seguida da redução de ruído e da heterogeneidade de intensidades, depois o registo de atlas para as imagens corrigidas e finalmente a normalização das imagens para todos os pacientes.

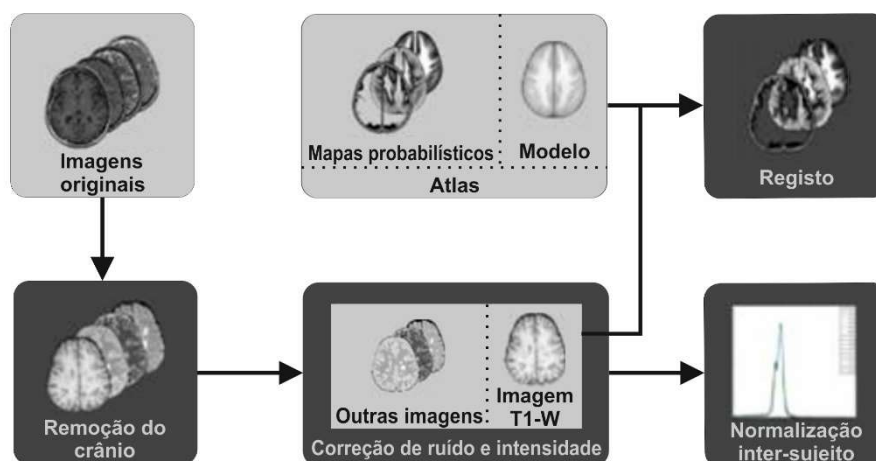


Figura 4.2 - Esquema da sequência de pré-processamento usada por Cabezas e seus colaboradores (adaptado de (Cabezas, Valverde, et al., 2014)).

No estudo de (Bhanumurthy & Anne, 2015), na etapa de pré-processamento realizou-se a equalização de histograma seguida da extração de características como energia, entropia, contraste, característica de forma e correlação.

No último trabalho descrito, (Revenaz et al., 2016) implementaram um sistema de medição semi-automático no qual diferentes componentes de *software* para análise de IRM são integrados para obter medições confiáveis de distúrbios em EM, com destaque para a etapa de pré-processamento, realizando-se a anonimização dos dados e a conversão de imagens DICOM para formato NIfTI. Posteriormente, foi realizado o co-registo para formato FLAIR de modo a melhorar os resultados antes das etapas de segmentação e classificação das lesões.

Apesar dos trabalhos descritos se focarem principalmente na etapa de segmentação, facilmente se conclui que as diferentes técnicas de pré-processamento aplicadas permitem obter resultados mais confiáveis e imagens com melhor qualidade e informação para as etapas subsequentes.

4.3 - Técnicas para Segmentação de Imagens Médicas

A detecção automática e segmentação de lesões pode auxiliar os médicos no diagnóstico e acompanhamento do paciente, proporcionando a avaliação quantitativa da atividade inflamatória e da carga da lesão. As imagens de RM tornaram-se a ferramenta paraclínica mais importante para o diagnóstico de EM, para a compreensão da história natural da doença e monitorização da eficácia dos tratamentos experimentais (Rovira & León, 2008). A segmentação de lesões de forma precisa e robusta desempenha um papel fundamental, dado a segmentação manual ser demasiado demorada devido ao elevado tamanho dos dados envolvidos na maioria dos estudos, exigindo outras soluções.

As lesões de EM aparecem com diferentes intensidades e formas de acordo com a sequência/corte apresentada pela imagem de RM. Deste modo, a segmentação automática destas lesões é uma tarefa desafiadora. Várias técnicas de segmentação automatizadas têm sido desenvolvidas, incluindo alguns algoritmos baseados em intensidade das vizinhanças k -mais próximas (Lladó et al., 2012), para resolver este problema e para redução do algoritmo e do tempo de computação (Anbeek et al., 2004).

Devido ao crescente interesse neste domínio, demonstrado pela quantidade elevada de publicações científicas, verifica-se uma grande diversidade de métodos para segmentação de imagens. Várias revisões de segmentação de imagens cerebrais de RM foram apresentadas no passado, por exemplo (Bezdek, Clarke, & Hall, 1993) analisaram 90 trabalhos sobre segmentação de IRM utilizando técnicas de reconhecimento de padrões. Os autores sugeriram dividir os algoritmos em duas categorias: métodos supervisionados, tais como classificadores de Bayes com estimadores rotulados de máxima verossimilhança, regra de *k-Nearest Neighbor* (kNN) e redes neuronais artificiais (RNA) e métodos não supervisionados ou seja, classificadores de *Bayes* sem estimadores rotulados de probabilidade máxima ou algoritmos *fuzzy C-means* (FCM).

Os autores em (Clarke et al., 1995) reviram não apenas os métodos de segmentação mas também os algoritmos gerais de pré-processamento e métodos de validação e registo entre as diferentes imagens de RM. Mais tarde, (Souplet et al., 2009) apresentaram uma revisão de métodos semi-automáticos e automáticos para segmentação de lesões, analisando as lesões de EM, etapas de pré-processamento e técnicas de segmentação.

Vários autores como (Lladó et al., 2012; García-Lorenzo, Francis, Narayanan, Arnold, & Collins, 2013; (Cabezas, Oliver, et al., 2014) Cabezas, Oliver, et al., 2014) analisaram também nos últimos anos o estado da arte de técnicas de segmentação em lesões de EM, concluindo que o uso de um conhecimento à priori melhora os resultados. Esta informação é normalmente introduzida de duas formas, através da integração prévia dos tecidos da imagem com base no registo em atlas, fornecendo uma probabilidade para cada *voxel* pertencer a uma determinada estrutura ou tecido (Cabezas, Oliver, et al., 2014). No entanto, devido à variabilidade em termos de forma, tamanho e localização das lesões, a aproximação pode ser feita através de um mapa de intensidades da imagem como proposto por (Schmidt P. et al., 2012).

4.3.1 - Características Utilizadas para Segmentação de Lesões

Com base no pressuposto de que diferentes tecidos cerebrais têm diferentes intensidades de nível de cinza, a característica comumente utilizada para a segmentação da lesão é a intensidade do *voxel* (Bach-Cuadra et al., 2005). Ademais, a aparência do tecido e das lesões depende da imagem de RM utilizada, tal como discutido no capítulo anterior. A substância branca aparece como o tecido mais brilhante em imagens T1-w, mais escura em T2-w e em nível cinza intermédio na imagem FLAIR. Em contraste, o líquido cefalorraquidiano é mais brilhante em T2-w, enquanto que nas imagens T1-w e FLAIR é o tecido mais escuro. A matéria cinzenta aparece como cinza intermédio nas imagens T1-w e T2-w e ligeiramente brilhante nas imagens FLAIR.

Por outro lado, as lesões podem aparecer como sinais hiperintensos ou hipointensos, dependendo das propriedades da própria lesão e do tipo de imagem de RM utilizada. As lesões aparecem como sinais hiperintensos nas imagens DP-w, T2-w e FLAIR. Observa-se que para a segmentação de lesões de EM, a sequência FLAIR é melhor na diferenciação entre lesões e tecido saudável apesar do facto de introduzir artefactos ósseos e de fluxo na imagem, complicando assim a segmentação da lesão nas regiões subcorticais. Em contraponto, nas imagens T1-w, as lesões ativas são exibidas com sinais hiperintensos, enquanto as necróticas aparecem como sinais hipointensos (Lladó et al., 2012).

Analisando a literatura, podem distinguir-se em abordagens de canal único ou multicanal, isto é, abordagens que usam apenas uma imagem de RM ou aquelas que combinam várias imagens. As abordagens de canal único são usadas principalmente para segmentar tecidos cerebrais. Por exemplo, usando apenas as imagens T1-w uma vez que mostram um melhor contraste entre os três tecidos cerebrais (WM, GM e LCR) ou utilizando apenas a sequência FLAIR (Khayati, Vafadust, Towhidkhah, & Nabavi, 2008). As abordagens multicanal utilizam pelo menos a combinação de duas das imagens DP-w, T1-w, T2-w e FLAIR. Um dos benefícios de usar mais do que uma das imagens é aumentar o espaço de característica de intensidade, produzindo uma melhor discriminação entre os tecidos. Além disso, pode ser necessário devido ao facto das lesões de EM poderem aparecer independentemente em diferentes imagens, dependendo do seu subtipo (Wu et al., 2006).

Os algoritmos de segmentação podem ainda ser divididos de acordo com o processo de extração de característica em algoritmos globais ou locais dependendo das informações que utilizam. Os métodos globais extraem recursos de toda a imagem e utilizam essas informações para classificar cada *voxel* independentemente, em contraste, os métodos locais apenas usam informações locais para criar um número indeterminado de regiões. O desafio destes métodos é a combinação das regiões locais de modo a construir uma segmentação global e significativa (Lladó et al., 2012).

4.3.2 - Classificação das Abordagens de Segmentação de Lesões

Várias revisões de métodos de segmentação classificaram as técnicas de acordo com os algoritmos matemáticos subjacentes aos mesmos (Clarke et al., 1995; Suri, Singh, & Reden, 2002) em dois grupos:

- Métodos de aprendizagem supervisionados: "aprendem" a definição de lesão a partir de imagens exemplo previamente segmentadas por outro método, normalmente segmentação manual. As imagens de exemplo geralmente provêm de uma base de dados de treino e estão disponíveis publicamente. Para comparar qualquer imagem recebida com as da base de

dados, um conjunto de recursos de imagem deve ser selecionado para permitir a discriminação de lesões (García-Lorenzo et al., 2013);

- Métodos de aprendizagem não supervisionados: não exigem dados de treino para realizar a segmentação, usam apenas o conhecimento de anatomia e de IRM. A maioria usa técnicas de agrupamento para separar os *voxels* em diferentes classes com base na intensidade. Alguns destes métodos utilizam simultaneamente atlas anatómicos, com características como a probabilidade da substância branca ou a localização anatômica para restringir a classificação (García-Lorenzo et al., 2013).

4.3.3 - Trabalhos Relacionados

Para uma análise do estado da arte da segmentação de lesões de esclerose múltipla, foi realizada uma pesquisa nos motores de busca *PubMed* e *Scopus* a 22 de Outubro de 2016. A partir dos 139 artigos encontrados inicialmente foram identificados 47 trabalhos como pertinentes para este estudo recorrendo a vários critérios de seleção. Os descritores de pesquisa utilizados encontram-se presentes na Tabela 4.2. Foram selecionados os artigos que fizessem referência a algoritmos e técnicas de segmentação de lesões através de imagens de RM para que se pudesse analisar as técnicas descritas. Os mesmos artigos encontrados nas bases de dados foram contabilizados apenas uma vez. Dos artigos rejeitados, uma maioria não possuía uma avaliação quantitativa ou fazia referência a outras técnicas imagiológicas, revelando-se como não pertinentes para o nosso estudo.

Tabela 4.2 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da etapa de segmentação.

Motores de Busca	Expressões de Pesquisa
<i>PubMed</i>	((segmentation [Title]) OR (automatic segmentation [Title]) AND multiple sclerosis [Title])
<i>Scopus</i>	(TITLE (segmentation) OR TITLE (automatic segmentation) AND TITLE (multiple sclerosis))

Antes da era digital em radiologia, as lesões de EM eram identificadas visualmente na película por especialistas e posteriormente contadas. Com a integração de imagens digitais nas unidades de radiologia, tornou-se possível segmentar manualmente as lesões e estimar a sua carga total. No entanto, a segmentação manual é bastante demorada e sofre de uma grande variabilidade intra e inter sujeito provocando resultados díspares. Diversos autores (Raff, Rojas, Hutchinson, & Simon, 2000; Udupa et al., 1997) propuseram métodos de segmentação semi-automáticos, através dos quais o computador auxilia o especialista de modo a reduzir o tempo de segmentação e a subjetividade do avaliador. Nos últimos anos, vários métodos de segmentação automática, totalmente reproduzíveis e que permitem o processamento eficiente de múltiplas imagens para estudos de investigação e em ensaios clínicos têm sido propostos. As técnicas computacionais automáticas visam reduzir o tempo de segmentação das imagens, estabelecendo um padrão e diminuindo a subjetividade das medições.

Embora muitas soluções de segmentação tenham sido propostas e alguns dos resultados sejam promissores, nenhum método é preferencialmente utilizado devido a problemas de desempenho relacionados com a alta variabilidade da aparência das lesões de EM e propriedades de aquisição das imagens. A segmentação das lesões de EM continua a ser um grande desafio devido à sua

complexidade, continuando a ser cobiçada para futuras descobertas. Várias revisões sistemáticas da literatura para avaliar o estado da arte têm sido apresentados pelos autores em (García-Lorenzo et al., 2013; Lladó et al., 2012; Mortazavi, Kouzani, & Soltanian-Zadeh, 2012; Roura et al., 2015; Souplet et al., 2009).

Os trabalhos descritos são apresentados de acordo com a classificação anterior, primeiro os estudos com base em métodos de segmentação supervisionados e posteriormente os métodos de segmentação não-supervisionados.

Métodos de segmentação supervisionados

O primeiro trabalho data de 1992, (Wicks et al., 1992) introduziram uma técnica de segmentação global baseada em intensidade. Foram identificados vários limiares de intensidade, um primeiro limite para separar o cérebro dos tecidos circundantes, um segundo limiar de intensidade para segmentar as lesões hiper-intensas do fundo, de seguida a eliminação das áreas que não correspondiam a lesões e a adição de pequenas lesões com intensidades mais baixas do que os limiares que são perdidos nos passos anteriores. Conferiram que estas etapas levavam à perda de automação, reprodutibilidade e velocidade e que a interação humana era alta na seleção dos limiares e na avaliação final.

Sustentado por modelos paramétricos, (Kamber et al., 1995) introduziram uma metodologia baseada em transformação de imagens de RM em T2-w em sistemas de coordenadas *Talairich*. Na primeira etapa, os mapas de probabilidade para GM, WM, LCR ventricular, LCR externo e fundo foram calculados usando segmentação manual. Na segunda etapa foi realizada a classificação dos *voxels* com base no modelo criado e quatro classificadores foram comparados, classificador de distância mínima (*C-means*), classificador *Bayesiano*, classificador de decisão em árvore e uma versão modificada do classificador de decisão em árvore. Dos quatro modelos comparados, verificou-se que o método *C-means* possui maiores taxas de erro e o modelo *Bayesiano* é o que possui maior precisão, seguindo-se o modelo de decisão em árvore e o método modificado do mesmo. Mais de 90% dos erros de classificação neste método são falsos resultados positivos, ou seja *voxels* não EM declarados como EM, enquanto que no segundo modelo é de 66%, valor mais baixo mas com menos do que 10% de FN.

Os métodos estatísticos podem ser agrupados em duas categorias principais: baseados em técnicas de mapa de probabilidades não-paramétricas e em técnicas paramétricas. Uma das técnicas não-paramétricas foi proposta no trabalho de (Johnston et al., 1996). Este tem por base um método de relaxação estocástica utilizando uma análise de PV, através da aquisição de dados de RM duplo-eco (T2-w e DP-w), cada imagem foi segmentada usando uma versão modificada do método de correção de intensidade multiespectral, resultando num mapa de probabilidades para cada tipo de tecido (WM, GM, LCR, lesões de EM). Em média, obtiveram um índice de similaridade de 0,65.

Também (Erickson & Avula, 1998) descreveram um algoritmo de segmentação totalmente automático, com segmentos descritos de forma precisa e reprodutível e classificação dos tecidos intracranianos com uma abordagem de normalização de intensidades empregue nos tecidos que eram constantes ao longo das imagens e não afetados pela doença. Outra abordagem descrita por (Alfano et al., 2000) usou sequências spin-eco com parâmetros específicos para gerar mapas de relaxometria T1, T2 e DP para extrair características para treinar um algoritmo de agrupamento espacial. Os autores afirmaram o método como adequado para monitorizar mudanças ao longo do tempo da doença.

Outra abordagem apresentada por (Admasu et al., 2003), combinou o algoritmo de conectividade *fuzzy* com redes neurais artificiais. O algoritmo FCM foi usado para extrair segmentos e as suas características calculadas posteriormente treinadas através de uma rede neuronal artificial que decide se um segmento pertence ou não à lesão. Este método demonstrou uma correlação de 90% com a segmentação manual realizada por um especialista.

Em (Anbeek et al., 2004) foi apresentado um método de segmentação automática de lesões WM utilizando diferentes informações, incluindo intensidade do *voxel* e a informação espacial de IRM T1-w, T2-w, DP-w, IR e FLAIR. Inicialmente foi realizada a correção de homogeneidade e normalização de informação em imagens FLAIR, posteriormente procederam à classificação *kNN* para determinar a probabilidade de lesão e construir um mapa de probabilidade com base no número de *voxels*. Por fim este mapa gerou uma segmentação binária das lesões, atingindo um índice de similaridade de 0,70. Também (Wu et al., 2006) propuseram um método baseado num modelo estatístico de classificação de *kNN* combinado com um modelo de segmentação conduzido e correção de artefactos de volume parcial para a segmentação de lesões.

Uma estratégia que combina técnicas paramétricas e não paramétricas foi implementada por (Sajja et al., 2006), utilizando imagens DP, T2-w e FLAIR. Esta combina o classificador de janela *Parzen* e o algoritmo *Hidden Markov random field-expectation maximization*. As lesões foram delineadas utilizando a conectividade *fuzzy*.

Também os autores descritos em (Akselrod-Ballin et al., 2009) apresentaram uma abordagem multi-escala que combina a segmentação com a classificação para detetar automaticamente lesões de EM em imagens de RM multicanal 3D. Estes utilizaram a segmentação para obter uma decomposição hierárquica multicanal e características que descrevem os segmentos em termos de intensidade, forma, localização, relações de vizinhança e contexto anatómico que foram posteriormente treinadas através do classificador decisão em floresta e que possibilitaram a deteção de lesões.

Os autores (Nakamura & Fisher, 2009) propuseram um algoritmo de segmentação de matéria cinza para o cálculo dos volumes GM em pacientes com EM. O novo algoritmo utiliza uma combinação de intensidade, anatomia e mapas de probabilidade morfológicos. Vários testes foram realizados para avaliar o algoritmo em termos de precisão, reprodutibilidade e sensibilidade para lesões da EM. Dos testes de precisão resultaram taxas de erro de 1,2% e 3,1% comparativamente com *BrainWeb* e traçados manuais, respetivamente. Os índices de similaridade indicaram excelente concordância com a segmentação *BrainWeb* (0.858- 0.975) e o teste de reprodutibilidade um coeficiente de variação médio de 1,1% para a fração GM.

A partir de 2010 constatou-se um aumento do número de artigos acerca desta temática. Os métodos baseados em técnicas de aprendizagem supervisionadas surgem como preferenciais e os mais estudados pelos autores.

Um método semi-automático foi introduzido por (Horsfield et al., 2010) para incorporar mapas de distribuição de recursos probabilísticos e de tamanho para a segmentação de imagens com base na conectividade *fuzzy*. Para cada *pixel* sob o *kernel* foi calculada a probabilidade condicional de uma lesão se encontrar no mesmo e determinadas as ROI circundantes à lesão. Também (Derraz et al., 2010) propuseram o modelo de contornos ativos para segmentação semi-automática de lesões de EM, através do conhecimento especializado com um baixo custo computacional para produzir resultados

mais confiáveis. Através da seleção da região de interesse que envolve as potenciais lesões de EM, as suas características foram extraídas.

Em (Cerasa et al., 2012) foi descrito um método com base em algoritmos genéticos, *Neural Cellular Network* (CNN), capaz de determinar automaticamente a carga da lesão em pacientes com EM. Em particular, este algoritmo visa identificar regiões do cérebro afetadas por lesões, cuja presença é revelada por áreas de maior intensidade comparativamente ao tecido saudável. O desempenho do algoritmo CNN foi quantitativamente avaliado com a segmentação manual realizada por um especialista. Nos 11 casos em que o algoritmo foi testado observaram-se resultados satisfatórios e após o processo de aprendizagem da CNN foi possível detetar lesões de EM com diferentes formas e intensidades, verificando-se um coeficiente de similaridade *Dice* (DSC) médio de 0,64.

O método OASIS, Inferência Estatística Automatizada para Segmentação é um método estatístico automático proposto por (Sweeney et al., 2013) para segmentar lesões de EM e estimar as probabilidades dos *voxels* pertencerem a uma lesão, utilizando modelos de regressão logística incorporando imagens T1-w, T2-w, FLAIR e DP. Verificou-se que o algoritmo detetou lesões com uma área parcial sob a curva ROC para as taxas de falsos positivos de 1% clinicamente relevantes e abaixo de 0,59% ao nível do *voxel*. Para validar o método, um neurorradiologista comparou as segmentações produzidas com as segmentações obtidas por *LesionTOADS*, um *software* de segmentação de imagem, concluindo que o algoritmo OASIS apresenta melhores resultados do que *LesionTOADS* em 77% dos casos (95% CI: [71%, 83%]).

Um método *patch-based* foi proposto pelos autores descritos em (Roy et al., 2013b), em que as lesões foram encontradas usando exemplos de um atlas contendo imagens multimodais de RM e delimitações manuais das mesmas. O método foi testado em 43 indivíduos com EM com vários níveis de carga da lesão e observou-se uma melhoria significativa no coeficiente de *Dice* e do volume total da lesão em comparação com o método de segmentação *model-based* descrito no estado da arte, indicando uma delimitação mais precisa da lesão.

Também (Yoo et al., 2014) apresentaram um método baseado em aprendizagem de características e o classificador *random forest* para classificação supervisionada. Os resultados demonstram que as características aprendidas são competitivas com características normais em termos de precisão e que o desempenho do método aumenta com a quantidade de dados sem rótulos utilizados. Um método de segmentação de Maximização de Expectativa combinando imagens T1-w, T2-w e DP-w para tratar os efeitos de volume parcial foi descrito por (Cabezas, Valverde, et al., 2014). No entanto, o objetivo era integrar esta ferramenta no quadro *Statistical Parametric Mapping*, simplificando esta etapa usando o algoritmo de segmentação SPM8/12 que se baseia apenas nas imagens T1-w.

Em (Veronese et al., 2014) foi apresentada uma técnica para estimar automaticamente a carga das lesões GM de sequências de recuperação de inversão dupla (DIR) de RM com base na média local e desvio padrão em torno de cada *voxel*. O algoritmo proposto foi testado em sequências DIR adquiridas a partir de 50 pacientes com EM e as regiões correspondentes a possíveis lesões GM prováveis foram marcadas manualmente para fornecer uma referência. A estimativa da carga de lesão automática resultante forneceu uma correlação de 98,5% com o número de lesões manuais e de 99,3% com o volume de lesões.

No estudo de (Valverde et al., 2015) analisaram a percentagem de erro introduzido pela segmentação automática de lesão e processos de preenchimento de tecidos em 70 imagens. As imagens foram processadas utilizando os *toolkits* LST e SLS e posteriormente segmentadas utilizando o algoritmo SPM8. Os resultados mostraram que a segmentação totalmente automática de lesões e preenchimento reduziu significativamente a percentagem de erro no volume de GM e WM em imagens de pacientes com EM e obteve resultados semelhantes aos das segmentações manuais. Estes resultados são relevantes e sugerem que as ferramentas LST e SLS permitem a realização de medições precisas do volume de tecido cerebral sem qualquer tipo de intervenção manual, que pode ser conveniente não só em termos de tempo e de custos económicos, mas também para evitar a inerente variabilidade entre as anotações manuais.

Também (Jog, Carass, Pham, & Prince, 2015) descreveram um algoritmo automático usando decisão em árvore com saídas múltiplas. O algoritmo apresentado foi avaliado através dos dados de treino presentes no *Challenge* MICCAI 2008 e mostrou melhores resultados em comparação com os métodos descritos no estado da arte. Foi também avaliado o algoritmo num conjunto de dados próprios de 49 indivíduos com uma taxa TP de 0,41 e um valor preditivo positivo de 0,36.

Uma representação dispersa e um método baseado em aprendizagem em dicionário adaptativa para classificação supervisionada foi proposta pelos autores (Deshpande, Maurel, & Barillot, 2015). A representação dispersa foi descrita como uma ferramenta para modelagem de dados usando alguns elementos básicos de um dicionário completo. Neste modelo, o tamanho do dicionário foi adaptado para cada uma das classes, dependendo da complexidade dos dados subjacentes, demonstrando a eficácia do modelo.

Os autores (Bhanumurthy & Anne, 2015) descreveram um algoritmo baseado no histograma modificado baseado no *fast fuzzy C-means*. O desempenho do trabalho proposto foi avaliado usando métricas como a taxa de FP e FN, sensibilidade, especificidade e precisão. O método proposto foi comparado com a abordagem existente do *fuzzy C-means* e verificaram que este oferece melhores resultados para a deteção de lesões de EM, com uma precisão de 97,6%.

Mais recentemente, uma abordagem de operadores morfológicos matemáticos e estatísticos para detetar e segmentar áreas no interior do cérebro que são afetadas por lesões de EM foi descrita por (Sharma & Meghrajani, 2015). Este método automático descreveu resultados satisfatórios capaz de segmentar múltiplas lesões com diferentes formas e intensidades. Os resultados experimentais foram comparados com os resultados de outro algoritmo usando CNN e com os resultados de segmentação manual realizada por especialistas, confirmando a sua eficácia.

No último trabalho descrito, os autores (Freire & Ferrari, 2016) propuseram uma abordagem iterativa usando modelos de misturas de *t Student's* e atlas anatómicos probabilísticos para segmentar automaticamente lesões em imagens FLAIR. Esta técnica assemelha-se a uma abordagem de refinamento por iteração, validada através de 21 imagens clínicas do conjunto de dados do 2015 Longitudinal *Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge*. A avaliação foi realizada usando DSC, taxa TP, taxa FP, diferença de volume e o coeficiente *r Pearson's* observando-se um bom acordo espacial e volumétrico com delimitações manuais. Verificaram ainda que a técnica, em alguns casos, se revelou melhor do que outras abordagens, sendo uma alternativa viável.

Métodos de segmentação não supervisionados

Certos sistemas inteligentes comumente utilizados no reconhecimento de padrões são baseados em técnicas difusas (*fuzzy*). A conectividade difusa é um método proposto por (Udupa et al., 1997) com base no princípio de que as informações imagiológicas do objeto são difusas e têm uma conexão especial também ela difusa. Os autores apresentaram uma nova metodologia para segmentar e estimar o volume de lesões de EM via dual-eco de imagens de RM *fast-spin-eco*, concluindo que a metodologia é altamente confiável e consistente, com um coeficiente de variação de 0,9% para volume e uma significativa fração de volume FN de 1,3%, com um intervalo de confiança de 95% de 0% -2,8%.

A detecção automática e a quantificação de lesões com contraste de RM é bastante útil na caracterização do estado de doença de EM, neste sentido os autores (Bedell & Narayana, 1998) revelaram a importância das técnicas de pós-processamento. Dos 13 pacientes com EM que foram avaliados utilizando as técnicas de aquisição e avaliação descritos, concluiu-se que todas as lesões de EM superiores a 5 mm³ foram identificadas com sucesso e não produziram resultados FP ou FN acima deste volume. Também nesse ano, (Pachai et al., 1998) descreveram um algoritmo automático baseado numa abordagem multi resolução usando estruturas de dados piramidais. Concluíram que a decomposição piramidal sistemática no domínio da frequência fornece uma ferramenta robusta e de baixo nível de flexibilidade para análise de imagens de RM e uma elevada capacidade para a detecção automática de lesões.

Os autores (Dastidar et al., 1999) referem a aplicação de um novo *software* de segmentação semi-automática para detecção de estruturas anatómicas e de lesões e a sua visualização 3D em 23 pacientes com EMPS. Estes estudaram a correlação entre os parâmetros de imagens de ressonância magnética e as deficiências clínicas.

Em 2000, (Raff et al., 2000) projetaram uma técnica de segmentação semi-automática que requer apenas a entrada mínima do operador nas fases de supervisão iniciais e finais de segmentação e determinaram os limites da lesão através do computador. A técnica foi aplicada para calcular o volume total das lesões hiper-intensas T2 em pacientes com EM. Também no mesmo ano, (Boudraa et al., 2000) introduziram uma detecção automática de lesões usando o algoritmo FCM. As imagens de RM DP-w foram inicialmente pré-processadas e os conteúdos intracranianos do cérebro eliminados, posteriormente a imagem resultante foi segmentada utilizando o método de FCM. Através deste método, verificaram que na região central do cérebro, especialmente na região periventricular, não existem FN. No entanto, perto do contorno do cérebro verificou-se a existência de FN, devido ao aumento do contraste entre lesões e os tecidos cerebrais na etapa de pré-processamento.

Em (Leemput et al., 2001) foi apresentado um algoritmo de classificação de tecidos com base em intensidade implementado em sequências T1-w, T2-w e DP-w usando um modelo estocástico para imagens normais do cérebro que deteta simultaneamente lesões de EM como valores atípicos que não são bem explicadas pelo modelo. Foi utilizado o algoritmo EM, combinado com restrições MRF contextuais para produzir uma máscara de probabilidade para WM.

O trabalho proposto por (Rey, Subsol, Delingette, & Ayache, 2002) teve como finalidade detetar automaticamente regiões com variação de volume local aparente com um operador de campo vetorial aplicado ao campo de deslocamento local, obtido após o registo não rígido entre duas imagens

temporais sucessivas. Ao estudar as informações das áreas diminuídas foi possível determinar a sua evolução temporal.

No estudo de (Bricq et al., 2008) foram aplicadas informações da vizinhança durante o processo de inferência usando um modelo *Hidden Markov Chain* e extraíndo valores extremos utilizando o algoritmo *Trimmed Likelihood Estimator* (TLE). Esta abordagem foi avaliada em dados reais, incluindo lesões de EM usando imagens de RM T1 e FLAIR. O trabalho feito por (Khayati et al., 2008) para a detecção das fases de lesões de EM baseou-se na segmentação dos *voxels* de lesões de EM em imagens FLAIR através do método de misturas adaptativas e do modelo de *Markov Random Field*. Este estudo utilizou a intensidade dos *voxels* para classificação da atividade das lesões e os resultados mostraram uma boa correlação entre as lesões segmentadas pelo método proposto e pelo método manual.

O método *Graph Cuts* foi utilizado pelos autores em (García-Lorenzo et al., 2009) para segmentar automaticamente lesões de EM em IRM. A avaliação foi efetuada em imagens sintéticas e reais que mostraram uma boa concordância entre a segmentação automática e a segmentação alvo. Em comparação com o estado da arte das técnicas e com várias segmentações manuais, verifica-se que este algoritmo é vantajoso devido à possibilidade de melhorar semi-automaticamente a segmentação devido à característica interativa do método *Graph Cuts*.

Os autores descritos em (Weier et al., 2012) avaliaram o *software* ECCET semi-automático para analisar a volumetria cerebral usando scans T1-MR 3D de alta resolução em pacientes com EM e em voluntários saudáveis. Em comparação com os indivíduos saudáveis, os doentes de EM apresentavam uma redução significativa total do cérebro e do volume total de matéria cinza ($p < 0,05$).

Em (Sushmita Datta & Narayana, 2013) foram utilizados classificadores estatísticos não-paramétricos e paramétricos para classificar automaticamente tecidos e lesões de imagens 3D multicanal de alta resolução em 60 pacientes com EM. Os resultados da segmentação automática foram revistos por especialistas e apresentaram concordância através de métricas quantitativas, baixa percentagem de diferença de volume absoluto ($36,18 \pm 34,90$), baixa média de distância de superfície simétrica ($1,64 \text{ mm} \pm 1,30 \text{ mm}$), elevada taxa de TP ($84,75 \pm 12,69$) e baixa taxa de FP ($34,10 \pm 16,00$).

Outro estudo realizado por (Xiang, He, Shao, & Ma, 2013) também empregou o algoritmo *fuzzy C-means* para segmentar e extrair as regiões do LCR e das lesões. Os resultados foram avaliados quantitativamente em imagens *BrainWeb* usando DSC. Também (Weiss, Rueckert, & Rao, 2013) apresentaram uma nova abordagem não supervisionada para abordar este problema com base na aprendizagem dicionário e métodos de codificação dispersos. Os resultados declararam-se competitivos com os métodos apresentados no estado da arte e uma grande robustez do método ao nível do ruído.

O algoritmo *MSmetrix*, um método automático preciso e confiável para segmentação de lesões com base em RM, sem necessidade de dados de treino foi descrito em 2015. A precisão do algoritmo foi avaliada em imagens T1-w e FLAIR, comparando a sua saída com segmentações de referência de especialistas de 20 conjuntos de imagens de pacientes com EM. Observou-se que a sobreposição espacial entre o *MSmetrix* e a segmentação de lesões do especialista é $0,67 \pm 0,11$ e o coeficiente de correlação intraclasse é igual a 0,8, indicando uma boa concordância volumétrica entre ambos. A sobreposição espacial foi de $0,69 \pm 0,14$ e a diferença de volume de lesão total absoluta entre os dois exames foi de $0,54 \pm 0,58 \text{ ml}$ (Jain et al., 2015).

Em (Roura et al., 2015) foi descrita uma nova ferramenta usando imagens FLAIR e T1-w através do *software* SPM8/12 disponível publicamente. A ferramenta foi validada utilizando dados de mais de 100 doentes provenientes de diferentes *scanners* de aquisição e intensidades de campo magnético. Os autores concluíram que o mesmo apresenta uma melhoria na redução de FP sobre outras técnicas atuais do estado da arte, mostrando um melhor desempenho em termos de precisão e resultados similares sobre medidas de sensibilidade e similaridade. Em termos de DSC, os valores mais baixos observam-se no conjunto de dados de 3T podendo ser uma polarização da medida de DSC, porque em casos com uma carga de lesões quase impercetível, pequenos erros no *voxel* têm influência na computação DSC.

No último ano, (Brosch et al., 2016) descreveram uma abordagem de segmentação baseada em redes neurais convolucionais codificadoras de profundidade 3D com atalhos para integração de características multiescala de imagens de RM. O modelo foi fundamentado por uma rede neuronal com duas vias interligadas, uma via convolucional, que aprende características da imagem ao nível mais elevado e abstrato e uma via desconvolucional, que prevê a segmentação final ao nível do *voxel*. Este método foi avaliado através de dois conjuntos de dados disponíveis publicamente, *Challenges MICCAI 2008* e *ISBI 2015*, concluindo que o método apresenta resultados semelhantes aos métodos melhor classificados no estado da arte e que os supera consistentemente através de uma ampla gama de tamanhos de lesão.

4.4 - Técnicas para Classificação de Lesões

Os critérios revistos por *McDonald* em 2010 simplificaram o diagnóstico de EM e ao mesmo tempo, aumentaram a sensibilidade diagnóstica. Atualmente é possível diagnosticar a doença a partir da primeira apresentação clínica com recurso exclusivamente a uma única RM cerebral, permitindo um tratamento precoce dos pacientes e levando a uma redução da incapacidade a longo prazo. A introdução da RM e a classificação de EM permitiu uma melhor comunicação entre médicos e pacientes e o desenvolvimento por parte de investigadores de novos ensaios clínicos e terapias, necessárias especialmente num estado progressivo da doença. A análise de dados a longo prazo de pacientes com EM levou a uma mudança nos objetivos do tratamento, com foco no silenciamento da atividade da doença em vez de apenas redução da taxa de reincidência (Ntranos & Lublin, 2016).

Em geral, o processo de identificação de lesões requer três tarefas de procedimento: a segmentação das imagens em grupos de *voxels* homogêneos que representam os tecidos, a etiquetagem desses tecidos e finalmente a classificação, ou seja, a atribuição de cada potencial lesão detetada. A classificação é uma tarefa de prospeção de dados que utiliza métodos de aprendizagem supervisionados para prever a classe à qual pertence. Um conjunto de dados de treino é usado para encontrar um modelo de classificação e atribuí-las a classes predefinidas (De Falco, Scafuri, & Tarantino, 2016).

4.4.1 - Características para Classificação

Após a segmentação obtém-se as placas correspondentes às lesões e que permitem ajudar os médicos no diagnóstico de EM. Os métodos de classificação podem ser agrupados em métodos baseados em classes, nos quais as lesões são classificadas de acordo com WM, GM e LCR e métodos baseados em valores atípicos, em que GM, WM e LCR são atribuídas a três classes delineadas como

outliers. Uma vez que o número de *voxels* das lesões de EM é muito menor do que as restantes classes, a estimativa da densidade de probabilidade das lesões não é exata (Mortazavi et al., 2012).

Várias abordagens e classificadores com base em modelos de dados impulsionados, modelos estatísticos, modelos inteligentes e modelos deformáveis têm sido utilizados. Os métodos baseados em dados são os que geralmente produzem resultados mais precisos. Nesta categoria, os métodos de limiar não consideram as sobreposições entre as gamas de intensidade de diferentes tecidos e portanto, não beneficiam da informação espacial. Os métodos de crescimento de regiões e os métodos de detecção de borda funcionam com base nas intensidades de gradiente, sendo muito sensíveis ao ruído. O crescimento de regiões também requer informações anatômicas precisas para localizar os *pixels* de semente para cada região. No entanto, a precisão destes algoritmos pode ainda ser melhorada manipulando os tecidos segmentados utilizando métodos de redução de FP e FN tais como as RNA (Mortazavi et al., 2012).

Na Tabela 4.3 encontram-se descritas as principais características para análise e identificação das lesões de EM (Barkhof et al., 2013).

Tabela 4.3 - Principais características para análise das lesões de EM (adaptado de (Barkhof et al., 2013)).

	Característica
Forma	Ovoide
Bordo ou Margem	Bem circunscrita
Tamanho	3-5 mm
Localização	Periventricular <i>Dawson fingers</i>
Efeito de massa	Sim, grandes lesões

4.4.2 - Trabalhos Relacionados

Para uma análise do estado da arte das abordagens para classificação das lesões de EM, foi realizada a 5 de Dezembro de 2016 uma pesquisa nos motores de busca *PubMed* e *Scopus*. Dos 95 artigos encontrados inicialmente, foram identificados 32 trabalhos como pertinentes para o estudo recorrendo a vários critérios de seleção de acordo com os descritores de pesquisa mencionados na Tabela 4.4. Foram selecionados os artigos que fizessem referência à classificação das lesões após a etapa de segmentação. Os artigos nas duas bases de dados foram contabilizados uma só vez. A maioria dos artigos rejeitados incluíam estudos estatísticos e de classificação de funcionalidade, incapacidade e estado de saúde dos doentes de EM, revelando-se como inadequados para este estudo. Também trabalhos referentes a classificações ao nível das células cerebrais e estaminais foram rejeitados. Os artigos anteriores à data de 1997, apesar de referenciados nas bases de dados, não se encontram disponíveis para consulta.

Na década de 90, (Miki et al., 1997) propuseram o uso de um método assistido por computador para quantificação de lesões de EM e correlacionaram essa quantificação com o tipo e duração da doença. Os resultados sugeriram que o reforço do volume de lesão reflete diferenças na classificação de EM e na atividade da doença ao longo do tempo.

Tabela 4.4 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da classificação de lesões.

Motores de Busca	Expressões de Pesquisa
<i>PubMed</i>	((classification [Title]) AND multiple sclerosis [Title])
<i>Scopus</i>	(TITLE (classification) AND TITLE (multiple sclerosis))

Em 2000, uma revisão detalhada sobre a epidemiologia, genética, classificação, história natural e medidas de desfecho clínico utilizadas até ao momento foi apresentada por (Wingerchuk & Weinshenker, 2000).

A primeira aplicação de técnicas de classificação e correlação aos dados de histograma de RM foi proposta por (Dehmeshki, Barker, & Tofts, 2002), representando uma nova abordagem para caracterizar as mudanças difusas usando histogramas derivados de imagens de taxa de transferência de magnetização. A análise de regressão múltipla foi utilizada para avaliar a correlação múltipla desses componentes principais com o grau de incapacidade na EM.

Os autores em (Fox, Bensa, Bray, & Zajicek, 2004) determinaram a prevalência de EM em *Devon* e compararam as novas diretrizes de classificação de McDonald com os critérios de *Poser*. Também (Lublin, 2004) analisou os critérios de diagnóstico, tipos de EM e tratamentos disponíveis para a patologia.

Os critérios atuais de RM para EM não especificam a intensidade do campo magnético. Diferentes intensidades de campo de RM, nomeadamente de alto campo, têm impacto na classificação de pacientes com síndromes clinicamente isoladas sugestivas de EM, de acordo com os critérios de diagnóstico em RM. A avaliação dos exames de RM de *Barkhof* e os critérios de diagnóstico de *McDonald* foram realizados separadamente para ambas as intensidades de campo de 1,5T e 3T verificando-se que a intensidade do campo tem uma influência substancial na classificação dos pacientes (Wattjes et al., 2006).

Uma combinação de características quantitativas e qualitativas de RM foi utilizada para testar se os subgrupos resultantes estão associados a características clínicas e laboratoriais. A análise de classes ocultas revelou dois subgrupos que diferiram principalmente na extensão da confluência da lesão e nos relatos de IRM de perda neuronal no cérebro (Zwemmer et al., 2006).

Em (Alfano, Brunetti, Pietro, & Esposito, 2007), os autores propuseram uma abordagem inovadora para o reconhecimento de lesões após a segmentação de tecidos cerebrais a partir da avaliação quantitativa de estudos de RM. O conhecimento sobre as lesões de EM é formalizado através de uma ontologia e de um conjunto de regras, realizando inferências automáticas para localizar as lesões, a partir de dados sobre a substância branca potencialmente anormal do cérebro. Os autores (Zhang, Wang, & Tong, 2007) investigaram o desempenho da análise da textura na classificação e discriminação tecidual entre lesões de EM, substância branca de aparência normal e substância branca normal para suporte ao diagnóstico precoce de EM. Este estudo demonstrou que a análise de textura pode alcançar elevada precisão na classificação de discriminação tecidual entre lesões de EM.

Os autores em (Belman, Chitnis, Renoux, & Waubant, 2007) avaliaram os critérios para definição de casos de EM pediátrica e desordens desmielinizantes do SNC propostos pelo *International Pediatric*

MS Study Group. Foram discutidas diversas questões subjacentes aos critérios propostos, bem como os potenciais estudos de investigação. Também (Raine, 2008) apresentou a importância de uma nova revisão à classificação de EM com base na homogeneidade e recapitulação.

Uma abordagem multiescala que combina a segmentação com a classificação para detetar automaticamente lesões de EM foi proposta por (Akselrod-Ballin et al., 2009). Este método utiliza a segmentação para obter uma decomposição hierárquica de uma RM multicanal anisotrópica, produzindo um vasto conjunto de características através de intensidade, forma, localização, relações de vizinhança e contexto anatómico. Comparando os resultados com a delineação de lesões por um especialista e com resultados previamente validados, esta abordagem revelou-se promissora.

Em (Elliott et al., 2010) foi apresentada uma estrutura probabilística para detetar automaticamente novas lesões de ampliação e resolução em varreduras longitudinais de pacientes com EM com base numa estrutura *bayesiana*. O método proposto foi apresentado para identificar as lesões de EM em RM longitudinal com um elevado grau de precisão enquanto permanece sensível à atividade da lesão.

O aspeto temporal representa uma grande vantagem para compreender melhor a progressão da doença e os resultados do tratamento a nível molecular. Também (Carreiro, Anunciação, Carriço, & Madeira, 2011) propuseram uma nova estratégia para a classificação de séries temporais baseadas em *biclustering* em pacientes com EM. Os resultados preliminares alcançados revelaram uma precisão de 94,23% e grandes potencialidades para serem exploradas em problemas de classificação envolvendo outras séries clínicas.

Os autores em (Savio et al., 2011) também analisaram a textura das imagens de RM ponderadas em T1 de 17 indivíduos com EMPP e 19 pacientes com EMRR nos dois hemisférios do cérebro no núcleo, semioval central, mesencéfalo e tálamo. Foram também investigados os mesmos locais com métodos de IRM de difusão, tais como anisotropia fracionária e coeficiente de difusão aparente. Os resultados sugerem que várias diferenças hemisféricas podem ser encontradas tanto na análise da textura como na imagem de difusão.

Recentemente foi sugerido que a classificação clínica de *Lublin-Reingold* de EM fosse modificada para incluir o uso de IRM. Numa conferência de consenso internacional realizada em 2010 foi discutida a necessidade dessa modificação e da adição de RM ou outros biomarcadores para uma melhor compreensão da fisiopatologia e da evolução ao longo do tempo da doença. Os participantes da conferência concluíram que a evidência de novas lesões ponderadas com aumento de gadolínio (Gd+) e de lesões ponderadas em T2 de forma inequívoca devem ser adicionados à classificação clínica. O consenso foi de que essas mudanças proporcionariam definições mais rigorosas e uma melhor categorização de EM, levando a melhores perceções quanto à evolução e tratamento (Cook et al., 2012).

A maioria das pessoas com EM são diagnosticadas através de RM cerebral permitindo acompanhar a evolução da mesma. Neste estudo os autores concluíram que durante a fase de recaída, a atividade da doença é refletida por um aumento no número, tamanho e volume total de lesões presentes na RM e da presença de lesões que captam o gadolínio (Cameron & Nilsagård, 2013).

Os autores em (Bramanti, Bonanno, Bramanti, & Lanzafame, 2013), revelaram como aspeto importante a monitorização da evolução ao longo do tempo das lesões de cada doente e alteração da

sua forma. Para monitorizar a evolução no tempo das lesões e correlacioná-la com as fases de EM, sugeriram a aplicação da classificação por Rede Neuronal Artificial. Um histograma euclidiano de distância, representando a distribuição das distâncias *inter-pixel* dos contornos foi usado como entrada.

Em (Chen et al., 2013) foi discutido um método que utiliza campos de deslocamento de registo para classificação de IRM do cérebro adquiridas em indivíduos saudáveis e indivíduos com diagnóstico de EM. Contrariamente às abordagens padrão, cada *voxel* no campo de deslocamento foi tratado como uma característica independente que é classificada individualmente. Os resultados mostraram que quando usado com um simples discriminante linear, a abordagem foi superior ao uso do campo de deslocamento com um único classificador, mesmo quando comparado com métodos mais sofisticados.

Uma abordagem baseada na evolução diferencial para classificação automática de potenciais lesões com base num sistema valioso de apoio à decisão, útil aos médicos na avaliação de anomalias de uma lesão foi proposta por (De Falco, 2014). A técnica foi testada com uma base de dados de potenciais lesões de EM e um conjunto de nove ferramentas de classificação amplamente utilizadas na literatura. Mais recentemente, os mesmos autores usaram a ferramenta DEC para extrair de forma automática o conhecimento explícito na base de dados como um conjunto de regras IF-THEN cada uma composta por literais conectados ao AND nos atributos da mesma e de forma a mostrá-los aos utilizadores. Os resultados confirmaram a viabilidade da abordagem apresentada e evidenciaram uma percentagem satisfatória de taxa correta de classificação em relação a pacientes não estudados previamente (De Falco et al., 2016).

A administração de agente de contraste de gadolínio é uma parte comum dos exames de imagem por RM em pacientes com EM. Neste estudo, os autores confirmaram que a presença de gadolínio tem efeito significativo na classificação automática por meio do método sintético de mapeamento tecidual (Warntjes, Tisell, Landtblom, & Lundberg, 2014).

O objetivo do estudo de (Melcon, Correale, & Melcon, 2014) foi rever e atualizar a distribuição geográfica da EM utilizando como fatores a incidência, a prevalência e a duração da doença a partir dos últimos inquéritos epidemiológicos. Em suma, nas últimas décadas a prevalência global e os padrões de incidência da EM mudaram drasticamente, sugerindo a necessidade de um novo sistema de classificação baseado na carga global da doença de EM.

Ao longo dos anos, várias reavaliações foram propostas para diferentes tipos de EM, com destaque para as revisões de 2013 em que todas as formas de EM são sub categorizadas como ativas ou não ativas. Após revisão, também (Lublin, 2014) concluiu que as caracterizações mais recentes de EM incluem uma consideração da atividade da doença com base na taxa de recaída clínica, nas imagens e na progressão da doença. Descrições precisas do percurso clínico são úteis para a comunicação, prognóstico, ensaios clínicos e para orientar na tomada de decisão clínica.

A teoria dos grafos foi aplicada em imagens de difusão por RM em indivíduos com EM de modo a classificar as suas formas clínicas. O algoritmo *Support Vector Machine* em combinação com o *kernel* gráfico foi utilizado para classificar 65 pacientes em três formas clínicas diferentes. Os resultados mostraram grandes desempenhos utilizando gráficos de conectividade ponderados e não ponderados, sendo os últimos mais estáveis e menos dependentes das condições patológicas (Stamile et al., 2015).

Os autores em (Harmouche et al., 2015) apresentaram um método probabilístico totalmente automático para classificação das lesões, onde em cada *voxel* foi gerada uma função de densidade de probabilidade sobre os tecidos saudáveis e lesões T1-hipointensas e T2-hiperintenso. O sistema modela a variabilidade espacial das distribuições de intensidade no cérebro, segmentando-as em regiões anatómicas distintas e construindo distribuições de verossimilhança regional para cada classe de tecido com base na intensidade de IRM. O método proposto permite fornecer aos clínicos rótulos precisos para classificação dos dois tipos de lesões que diferem na aparência e ramificações clínicas, melhorando a avaliação.

Na revisão apresentada por (Sand, 2015) foram discutidos os diferentes tipos de EM, bem como uma explicação detalhada dos critérios de diagnóstico de *McDonald* 2010 e das suas diretrizes para o diagnóstico de EMRR e EMPP. As revisões de 2013 para classificações fenotípicas de EM, possuem a adição de modificadores com base na atividade recente e progressão da doença para melhor esclarecer o seu estado atual. A disseminação no espaço e no tempo, com consideração aos resultados clínicos e aos dados da imagem latente revelam-se como aspetos fundamentais na avaliação. Estes autores concluíram que a história clínica, o exame e a IRM devem ser mais consistentes com o diagnóstico da doença, incluindo a presença de características típicas de EM, bem como a ausência de outras que sugiram uma causa alternativa ao diagnóstico desta. Também (Oh & O'Connor, 2015) verificaram que as descrições dos fenótipos clínicos de EMRP devem incluir modificadores que descrevam a atividade clínica ou radiográfica e a progressão da doença.

Um novo método automático *kNN* para classificação de subtipos de lesões de EM com base em RM convencional e imagem de difusão por RM foi proposto por (Tadayon, Khayati, Karami, & Nabavi, 2016). O algoritmo *kNN* foi usado com recurso a imagens T1-w, FLAIR, gadolínio em T1 e T2-w com recursos adicionais extraídos de imagens DT-MR (índices de difusão), incluindo difusidade média e anisotropia fracionada. A avaliação do método proposto foi realizada por classificação manual de lesões crónicas, agudas e T2-w usando o critério de sensibilidade, especificidade e precisão.

No último ano, uma revisão dos principais eventos na história da EM e dos atuais critérios de diagnóstico, classificação e tratamento da doença foi proposta. Os primeiros critérios de diagnóstico para a EM foram dominados pelo agrupamento de sintomas e sinais de modo a identificar potenciais indivíduos com a doença. Constataram que esta abordagem não era muito específica, uma vez que se baseava numa forma intuitiva da identificação dos sintomas, sem qualquer menção da disseminação no espaço e no tempo, característica que se tornou fulcral nos critérios subsequentes. De acordo com os autores, os critérios de *McDonald* são os que apresentam uma revisão mais atual para o diagnóstico da doença, no entanto várias classificações dos tipos de EM e novas promessas de tratamento têm sido discutidas e estudadas para diminuir os efeitos colaterais da mesma (Ntranos & Lublin, 2016).

Os autores (Mure, Grenier, Guttmann, Cotton, & Benoit-Cattin, 2016) discutiram a importância do acompanhamento semanal e mensal dos pacientes com EM através de IRM, sugerindo um novo esquema de agrupamento para identificar automaticamente lesões que compartilham comportamentos temporais semelhantes. O método proposto com base no desvio temporal espacial e dinâmico permitiu detetar semelhanças intra e inter-pacientes, proporcionando uma abordagem quantitativa para a compreensão da heterogeneidade da evolução das lesões.

Mais recentemente, o estudo de (Kocevar et al., 2016) descreveu um método para classificação de pacientes em quatro perfis clínicos usando informações sobre conectividade estrutural. Através da

combinação de diferentes métricas derivadas de grafos com técnicas de aprendizagem e utilização de tarefas de classificação binária e multi-classe. Foi comprovada a elevada capacidade dos métodos *support vector machine* em combinação com métricas derivadas de grafos, para classificar automaticamente pacientes com EM de acordo com seu perfil clínico. Embora este estudo tenha produzido bons desempenhos de classificação, foi limitado pela consideração de apenas dois perfis clínicos de pacientes com EMRR e EM com síndrome clínica isolada.

4.5 - Validação dos Resultados Obtidos

Um dos problemas encontrados nos resultados obtidos usando técnicas de processamento de imagem reside na análise da qualidade das mesmas por meio de medidas estatísticas. Isto ocorre porque muitas vezes os métodos utilizados não têm em conta a percepção humana e deste modo não refletem exatamente a forma como a informação é recebida e interpretada (Dourado, 2014).

Tal como visto anteriormente, as imagens digitais estão sujeitas a uma ampla variedade de distorções durante as diversas etapas de aquisição e processamento, podendo resultar numa degradação da sua qualidade visual. Para a medição da qualidade da imagem são consideradas duas abordagens:

- Medições subjetivas - são o resultado de especialistas que fornecem a sua opinião sobre a qualidade das imagens;
- Medições objetivas- são realizadas com base em algoritmos matemáticos.

Na prática, a avaliação subjetiva é geralmente demasiado inconveniente, demorada e dispendiosa, sugerindo a avaliação através de desenvolvimento e aplicação de medidas quantitativas que possam prever automaticamente a qualidade da imagem (Kumar & Rattan, 2012).

A validação dos algoritmos propostos é um dos aspetos mais importantes e complexos de qualquer trabalho prático. Esta pode ser efetuada por verificação visual, muitas vezes insuficiente para apurar a pertinência dos resultados obtidos, com posterior avaliação por um médico, ou por confirmação qualitativa a partir de diferentes parâmetros como os indicados nas secções seguintes.

4.5.1 - Métricas de Qualidade

As métricas de qualidade de imagem são fundamentais para fornecer dados quantitativos sobre a fidelidade das imagens analisadas. Tipicamente, a qualidade de um método de síntese de imagem é avaliada utilizando técnicas numéricas que tentam quantificar a fidelidade usando comparações através da imagem de referência com a imagem alvo, ou seja a imagem final (Chalmers et al., 2000).

As métricas mais aprimoradas abrangem vários campos além da estatística. Para melhorar o cálculo da qualidade entre duas imagens, é necessário ter em consideração o processo de percepção realizado pelo sistema visual humano. Quanto mais as métricas se aproximarem desta interpretação, mais as medidas quantitativas vão refletir como a visão humana recebe e identifica semelhanças e diferenças entre duas imagens (Dourado, 2014).

Para avaliar o desempenho dos algoritmos de processamento e análise de imagem podem ser utilizadas medidas para avaliar quaisquer alterações indesejáveis nas imagens originais, como a perda

de detalhes de borda e informações estruturais e visuais. Alguns exemplos das métricas de qualidade mais utilizadas incluem o *Edge Preservation Index* (EPI), *Structural Similarity Index* (SSIM), *Visual Image Fidelity* (VIF), *Universal Image Quality Index* (UQI) e *Peak Signal to-Noise Ratio* (PSNR) (de Araujo, Constantinou, & Tavares, 2016). Nesta seção serão apresentadas algumas técnicas clássicas para avaliação da qualidade das imagens, que são úteis para a avaliação dos métodos utilizados para melhorar, filtrar, realçar ou redimensionar uma imagem digital e que posteriormente serão utilizadas no trabalho.

- Erro Médio Absoluto

O erro médio absoluto (*Mean Absolute Error*, MAE) é o somatório dos módulos da diferença entre $f(x,y)$ e $g(x,y)$ dividido pelo tamanho da imagem. Considerando que a imagem $f(x,y)$ tem uma dimensão $M \times N$, a expressão é:

$$MAE = \frac{1}{MN} \sum_{x=1}^{M-1} \sum_{y=1}^{N-1} |f(x,y) - g(x,y)| . \quad (4.2)$$

Quanto menor o valor desta métrica, mais a imagem final se aproxima da original. O máximo de MAE corresponde ao valor máximo que cada *pixel* pode obter, dependendo do formato de imagem.

- Erro Quadrático Médio

O erro quadrático médio (*Mean Square Error*, MSE) corresponde à soma das diferenças ao quadrado de cada ponto de duas imagens, dividido pelos tamanhos das imagens. A expressão do MSE é dada por:

$$MSE = \frac{1}{MN} \sum_{x=0}^{M-1} \sum_{y=0}^{N-1} [f(x,y) - g(x,y)]^2 . \quad (4.3)$$

Esta métrica revela-se como uma das mais utilizadas para comparação de imagens digitais. Quanto menor o valor de MSE, menor a diferença entre as imagens.

- Relação Sinal-Ruído de Pico

A relação sinal-ruído de pico (*Peak Signal to Noise Ratio*, PSNR) é utilizada para avaliar a diferença global entre duas imagens. O PSNR pode ser definido a partir do MSE, em que L é a maior variação entre a intensidade de nível de cinza dado por:

$$PSNR = 10 \times \log_{10} \left(\frac{L^2}{MSE} \right) . \quad (4.4)$$

Para analisar o erro causado por um algoritmo de processamento de imagem, a métrica PSNR é uma das mais utilizadas com base no erro. O PSNR tenta avaliar a relação entre a maior força possível de um sinal, no caso de uma imagem o seu valor de intensidade mais alto, e a força afetada pelo ruído numa escala logarítmica de base 10 (decibel). O valor de PSNR tende para infinito, verificando-se que quanto maior o valor resultante, mais semelhantes são as duas imagens em comparação (de Araujo et al., 2016) (Dash, Sa, & Majhi, 2011).

- Índice de Similaridade Estrutural

O índice de similaridade estrutural - SSIM é uma função entre duas imagens $f(x, y)$ e $g(x, y)$, em que uma das imagens, a imagem de referência, é assumida como tendo uma qualidade perfeita e a imagem comparada corresponde à imagem degradada. O algoritmo SSIM separa a tarefa de medida de similaridade da imagem em três comparações de acordo com a luminância, contraste e estrutura de modo a quantificar quaisquer variações que possam existir entre os sinais de entrada. Esta métrica é expressa por:

$$S(f, g) = [l(f, g)]^\alpha \times [c(f, g)]^\beta \times [s(f, g)]^\gamma, \quad (4.5)$$

em que l, c e s correspondem respetivamente às 3 componentes luminância, contraste e estrutura, e $\alpha > 0, \beta > 0$ e $\gamma > 0$ são parâmetros que ajustam a importância de cada componente.

A luminância é comparada por uma função das intensidades médias μ_x e μ_y , a comparação do contraste é uma função dos desvios padrão σ_x e σ_y e a comparação da estrutura é uma função da correlação entre os dois sinais. C_1 é a constante incluída para evitar uma instabilidade quando $\mu_x^2 + \mu_y^2$ é quase zero e C_2 para evitar a instabilidade quando $\sigma_x^2 + \sigma_y^2$ é próximo de zero. A equação anterior pode ser simplificada definindo $\alpha = \beta = \gamma = 1$, desta maneira tem-se:

$$S(x, y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1)(2\sigma_{xy} + C_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2)}. \quad (4.6)$$

A métrica SSIM recebe duas imagens e compara-as, devolvendo um valor entre 0 e 1, onde 0 indica que as imagens são totalmente diferentes, enquanto que os valores altos indicam similaridade entre as estruturas nas imagens em comparação (Wang, Bovik, Sheikh, & Simoncelli, 2004).

- Índice de Qualidade Universal

A métrica índice de qualidade universal (*Universal Image Quality Index*, UQI) corresponde a um caso especial da Equação 4.5, em que $C_1 = C_2 = 0$, definida por:

$$IQI = \frac{4\mu_x\mu_y\sigma_{xy}}{(\mu_x^2 + \mu_y^2)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2)} \quad (4.7)$$

O UQI é mais sensível à distorção da estrutura da imagem quando comparado com o MSE que é apenas sensível à energia do erro. Na literatura tem-se utilizado mais a métrica UQI devido à sua eficácia e por não exigir nenhum parâmetro de entrada ao utilizador.

A métrica UQI foi proposta para avaliar a distorção de uma imagem, tendo em conta a perda de correlação entre os blocos da imagem bem como as distorções de luminância e contraste. Realiza uma análise local de cada bloco da imagem, calculando o valor da métrica final através da média de todos os valores de métrica locais. Os valores obtidos variam entre 0 e 1, onde o valor 1 indica que as imagens são muito idênticas e o oposto que são muito diferentes (Wang, Bovik, Sheikh, & Simoncelli, 2004).

- Fidelidade de Informação Visual

A medida de fidelidade de informação visual (*Visual Information Fidelity*, VIF) define informações mútuas, $I(\tilde{C}^N; \tilde{E}^N | s^N)$ e $I(\tilde{C}^N; \tilde{F}^N | s^N)$ como sendo as informações que poderiam ser extraídas pelo cérebro de um canal particular na imagem de referência e nas imagens distorcidas, respetivamente. Intuitivamente, a qualidade visual está relacionada com a quantidade de informação que se pode extrair da imagem original. A métrica VIF é expressa por:

$$VIF = \frac{\sum_{j \in \text{sub-banda}} I(\tilde{C}^{N,j}; \tilde{F}^{N,j} | s^{N,j})}{\sum_{j \in \text{sub-banda}} I(\tilde{C}^{N,j}; \tilde{E}^{N,j} | s^{N,j})}, \quad (4.8)$$

onde a soma é realizada sobre as sub-bandas de interesse e $\tilde{C}^{N,j}$ representam N elementos do campo aleatório C_j que descreve os coeficientes da sub-banda j e assim por diante.

Para distorções comuns os valores de VIF variam no intervalo $[0, 1]$, onde $VIF = 1$ significa que a imagem de teste é a cópia da imagem de referência e $VIF = 0$, que todas as informações foram perdidas por causa da distorção. No entanto, para o caso especial de ligeiro contraste da imagem de teste o valor de VIF será maior que 1, uma vez que essa imagem é visualmente percebida como sendo melhor que a imagem original (Sheikh & Bovik, 2006).

Na Tabela 4.5 encontram-se descritas algumas das medidas mais empregues para avaliar os algoritmos de segmentação de lesões de EM.

Tabela 4.5 - Medidas comumente utilizadas para avaliação dos métodos de segmentação de lesões de EM (adaptado de (Lladó et al., 2012)).

Nome	Computação	Fórmula
Medidas Estatísticas	Precisão	$\frac{ TN + TP }{ TN + TP + FP + FN }$
	Coeficiente de Similaridade de <i>Dice</i> (DSC)	$\frac{2 \times TP }{2 \times TP + FP + FN }$
	Taxa de erro	$\frac{ FP + FN }{ FP + FN + TP + TN }$
	Sensibilidade / Taxa de verdadeiros positivos (TPR)	$\frac{ TP }{ TP + FN }$
	Especificidade / Taxa de verdadeiros negativos (TNR)	$\frac{ TN }{ TN + FP }$
	Valor preditivo positivo (PPV)	$\frac{ TP }{ TP + FP }$
	Fração sob estimativa	$\frac{ FN }{ TN + FN }$
	Fração sobre estimativa	$\frac{ FP }{ TN + FN }$
	Fração de Sobreposição de Objetos	$\frac{N_{obj}(TP)}{N_{obj}(Ref)}$
	Índice de Similaridade Probabilística	$\frac{2 \times \sum P_{x,gs=1}}{\sum 1_{x,gs=1} + \sum P_x}$
Medidas Probabilísticas	Fração Sobreposição Probabilística	$\frac{\sum P_{x,gs=1}}{\sum 1_{x,gs=1}}$
	Fração Extra Probabilística	$\frac{\sum P_{x,gs=0}}{\sum 1_{x,gs=1}}$

Foram consideradas medidas que avaliam um resultado estatístico, em que cada *voxel* é atribuído a apenas um tipo de tecido e medidas que fornecem um resultado probabilístico, ou seja, cada *voxel* tem um valor de pertencer a diferentes tipos de tecido. Verifica-se que todas as medidas se encontram diretamente relacionadas. Em ambos os casos, os *pixels* e lesões podem ser classificados como verdadeiro positivo (TP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (TN) ou falso negativo (FN). O objetivo é obter o número máximo de TP e TN, e ao mesmo tempo reduzir o número de FP e FN. No entanto, na prática deve-se encontrar o melhor equilíbrio entre esses valores, uma vez que aumentar o número de TP normalmente aumenta o número de FP, enquanto a redução do número de FN também reduz o número de TN. Outras medidas utilizadas são baseadas em medidas de distância, em *voxels* ou em milímetros, com o objetivo de avaliar até que ponto os limites de uma segmentação da lesão obtida são iguais aos limites reais (Lladó et al., 2012).

4.5.2 - Descritores de Forma

A classificação é um processo que tem como objetivo atribuir um rótulo ou padrão a um objeto com base nos descritores. Esses descritores devem caracterizar um objeto de maneira a que se torne distinto de outros padrões existentes dentro de uma imagem (Gonzalez & Woods, 2002).

O vetor de características tem uma grande influência no desempenho final do reconhecimento de objetos pois a escolha dos descritores que compõem o vetor deve conter características com um nível elevado de separabilidade entre as classes. Existem diversos descritores que permitem ajudar na análise dos objetos, nomeadamente com características relacionadas com o seu tamanho e forma. A área e o perímetro são algumas das medidas mais utilizadas com essa finalidade. A área corresponde à seleção de *pixels* quadrados em unidades quadradas calibradas (por exemplo, mm²) e o perímetro corresponde ao comprimento do limite externo da seleção apresentada. O perímetro de um dado objeto é calculado pela decomposição em diversas seleções individuais. O desvio padrão é dado pelo padrão dos valores de cinza utilizados para gerar o valor de cinza médio (Ferreira & Rasband, 2012).

Na Tabela 4.6 indicam-se alguns descritores de forma que permitem analisar e interpretar a forma de um determinado objeto (Ferreira & Rasband, 2012).

Tabela 4.6 - Exemplos de descritores de forma e respetivas fórmulas.

Descritores de Forma	Fórmula	Definição
Circularidade	$4\pi \times \frac{[Area]}{[Perímetro]^2}$	O valor de 1 indica um círculo perfeito e à medida que se aproxima de 0 indica uma forma mais alongada. Os valores podem não ser válidos para partículas muito pequenas.
Taxa de Aspeto	$\frac{[Maior\ eixo]}{[Menor\ eixo]}$	Corresponde à proporção de elipse ajustada ao aspeto de partícula.
Arredondamento	$4 \times \frac{[Área]}{\pi \times [Maior\ eixo]^2}$	Corresponde ao inverso da taxa de aspeto.
Solidez	$\frac{[Area]}{[Area\ Convexa]}$	É dada pela razão entre a área do objeto e a sua forma convexa.

4.6 - Considerações Finais

As técnicas de processamento e análise de imagem têm-se evidenciado como ferramentas extremamente úteis em várias aplicações. Nos últimos anos, na área médica vários estudos têm sido conduzidos a fim de obter grandes progressos com o auxílio de técnicas computacionais capazes de ajudar os profissionais de saúde na procura de soluções e diagnóstico de doenças. Verifica-se que a área de Engenharia surge como uma grande aliada à área médica para compreensão e análise, tal como se verifica na doença de esclerose múltipla.

Através deste estado de arte constata-se que várias revisões de literatura têm sido realizadas ao longo dos anos. Estão disponíveis atualmente inúmeros trabalhos com base em diferentes algoritmos aplicados às principais etapas de processamento e análise de imagem, nomeadamente a etapa de segmentação, que permitem analisar esta problemática e auxiliar os profissionais de saúde. A procura cessante de novas abordagens reflete-se no número de artigos descritos e existentes para a temática estudada. Em relação aos estudos analisados para a etapa de pré-processamento, conclui-se que a aplicação de técnicas de melhoramento de imagem se revelam fulcrais para uma melhor análise das etapas subsequentes. Observa-se que as principais tarefas propostas são o registo das imagens, a remoção do crânio, a redução de ruído e a normalização de intensidades.

Verifica-se que em relação aos algoritmos de segmentação, o recurso mais utilizado em todos os métodos é a intensidade do *voxel*, que é comumente empregue com base na abordagem multicanal. Observa-se que a grande maioria dos algoritmos pertence à família de agrupamento (*clustering*), sendo os mais utilizados o FCM e o algoritmo de Maximização de Expectativa. A análise dos estudos revistos mostrou também que as imagens FLAIR são as que proporcionam uma melhor discriminação entre lesões e tecido. Verifica-se que embora a maioria das abordagens de *cluster* apresentadas sejam algoritmos não supervisionados, existem também abordagens supervisionadas que usam estes algoritmos para realizar a classificação. A maioria dos métodos tem por base técnicas de reconhecimento de padrões para detetar *voxels* que são discrepantes para os modelos de tecido ou são semelhantes ao modelo de lesão através de um conjunto de dados de treino. Recentemente, destaca-se o aparecimento de estudos baseados em aprendizagem de características, tais como *Deep Learning* e redes neurais, que têm sustentado um grande interesse para reconhecimento de lesões e auxílio aos médicos com base em inteligência artificial.

A Tabela 4.7 sumaria as medidas de avaliação mais utilizadas e os resultados obtidos em alguns dos artigos analisados. O coeficiente de *Dice* e a sensibilidade, também conhecida como taxa de verdadeiros positivos são os mais descritos. Os resultados obtidos para o coeficiente *Dice* variam entre 0.33 a 0.93. Verificou-se também que as estratégias supervisionadas fornecem melhores resultados do que estratégias não supervisionadas, uma vez que permitem aprender automaticamente as características do tecido e das lesões. No entanto, nenhuma das medidas se verifica como perfeita para este propósito; várias medidas diferentes devem ser combinadas de modo a obter uma avaliação mais objetiva e confiável.

Na etapa de classificação, várias revisões têm sido feitas de modo a apresentar critérios de diagnóstico, classificação e tratamento da doença atuais. Conclui-se que apesar de vários esforços e resultados satisfatórios, não existe um método único que possa ser generalizado e concreto para o estudo de lesões de esclerose múltipla.

Tabela 4.7 - Resumo dos resultados apresentados em alguns dos artigos analisados.

Artigo	Medidas	Resultados
(Kamber et al., 1995)	Taxa de erro	0.02 - 0.04
(Bedell & Narayana, 1998)	Qualitativas	-
(Alfano et al., 2000)	Sensibilidade	0.81
(Boudraa et al., 2000)	Sensibilidade	0.65
(Leemput et al., 2001)	DSC	0.47 & 0.58
	DSC	0.80
(Anbeek et al., 2004)	Sensibilidade	0.79
	OEF	0.19
	DSC	0.78 ± 0.12
(Sajja et al., 2006)	Sensibilidade	0.88 ± 0.13
	OEF	0.38 ± 0.27
	UEF	0.11 ± 0.13
(Wu et al., 2006)	Sensibilidade	0.70 (T2) / 0.62 (BH)
	Especificidade	0.98 (T2) / 0.99 (BH)
	DSC	0.75
(Khayati et al., 2008)	Sensibilidade	0.74
	OEF	0.23
(García-Lorenzo et al., 2009)	DSC	0.55 ± 0.05
	DSC	0.53 ± 0.1
(Akselrod-Ballin et al., 2009)	Sensibilidade	0.55 ± 0.13
	Especificidade	0.98 ± 0.01
	Precisão	0.97 ± 0.01
(Cerasa et al., 2012)	DSC	0.64
(Xiang et al., 2013)	DSC	0.68 - 0.93
	DSC	
(Yoo et al., 2014)	Sensibilidade	0.38 ± 0.19
	Positive	0.58 ± 0.17
	Predictive Value (PPV)	0.35 ± 0.24
(Roura et al., 2015)	DSC	0.33 ± 0.18 & 0.30 ± 0.19
	DSC	0.65 & 0.59
(Freire & Ferrari, 2016)	Sensibilidade	0.58 & 0.51
	Especificidade	0.21 & 0.18

Capítulo 5

Metodologia Desenvolvida

Nos capítulos anteriores foram introduzidas várias noções sobre a esclerose múltipla e a imagem por ressonância magnética, bem como conceitos e métodos relacionados com as etapas de processamento e análise de imagem. Observou-se ainda que as técnicas de pré-processamento permitem uma melhor análise das imagens em estudo e melhores resultados para as etapas seguintes, nomeadamente na etapa de segmentação. A extração e identificação das lesões de esclerose múltipla (EM) de imagens de ressonância magnética (RM) revelou-se como um aspeto bastante benéfico para auxiliar os médicos no diagnóstico e tratamento de doentes.

As secções subsequentes focam inicialmente uma visão geral da metodologia desenvolvida no trabalho de Dissertação. Seguidamente, descrevem-se as principais características e fundamentos dos algoritmos testados no trabalho experimental, no sentido de comparar o desempenho das metodologias de pré-processamento, segmentação e classificação das lesões de EM. Também são apresentados alguns dos recursos computacionais envolvidos neste estudo. Finalmente, termina-se o capítulo expondo um resumo da informação apresentada.

5.1 - Visão Geral

O objetivo deste estudo experimental cinge-se ao ensaio de técnicas de pré-processamento e segmentação de imagens de RM cerebral de pacientes com esclerose múltipla de modo a extrair as lesões presentes na mesma e quantificá-las. Nesse sentido, foram focadas nas etapas de pré-processamento, segmentação e classificação de características de um sistema típico de processamento e análise de imagem. O esquema da Figura 5.1 demonstra os passos adotados para cada uma das etapas descritas detalhadamente nas secções seguintes. O esquema é meramente representativo considerando duas imagens de entrada.

Inicialmente, as imagens foram visualizadas e estudadas através dos *softwares* de imagem *ImageJ* e *MIPAV*. Após trabalhar algumas propriedades importantes das imagens dos casos clínicos em estudo, o primeiro passo de pré-processamento realizado foi a suavização e remoção de ruído das imagens estudadas, de modo a permitir uma imagem com o menor número de artefactos. Para o efeito, foram analisados os filtros de média, mediana, Gaussiano, *Perona & Malik* e *Wiener*, que são discutidos na secção 5.2.1. No segundo passo, foram aplicados os algoritmos de remoção de tecidos não-cerebrais

de modo a eliminar tecidos que interferissem na posterior segmentação das lesões. Foram analisadas as segmentações manuais realizadas por dois especialistas, um algoritmo semi-automático e os algoritmos automáticos BET, BSE e SPECTRE, bem como um novo algoritmo proposto para o mesmo efeito (ver secção 5.2.2). Aplicou-se posteriormente o algoritmo de correção gama de modo a corrigir o brilho da imagem, permitindo o ajuste do contraste da mesma, discutido na secção 5.2.3. Por fim na etapa de pré-processamento foi aplicada a normalização das imagens para posterior análise das lesões na etapa de segmentação (ver secção 5.2.4). Após as etapas de melhoramento de imagem, foi aplicada a segmentação das lesões através de redes neurais. Nesta etapa obtiveram-se as máscaras das lesões e as características para posterior classificação, discutidas na secção 5.3. O último passo centra-se na classificação das lesões utilizando as características extraídas da etapa de segmentação (ver secção 5.4).

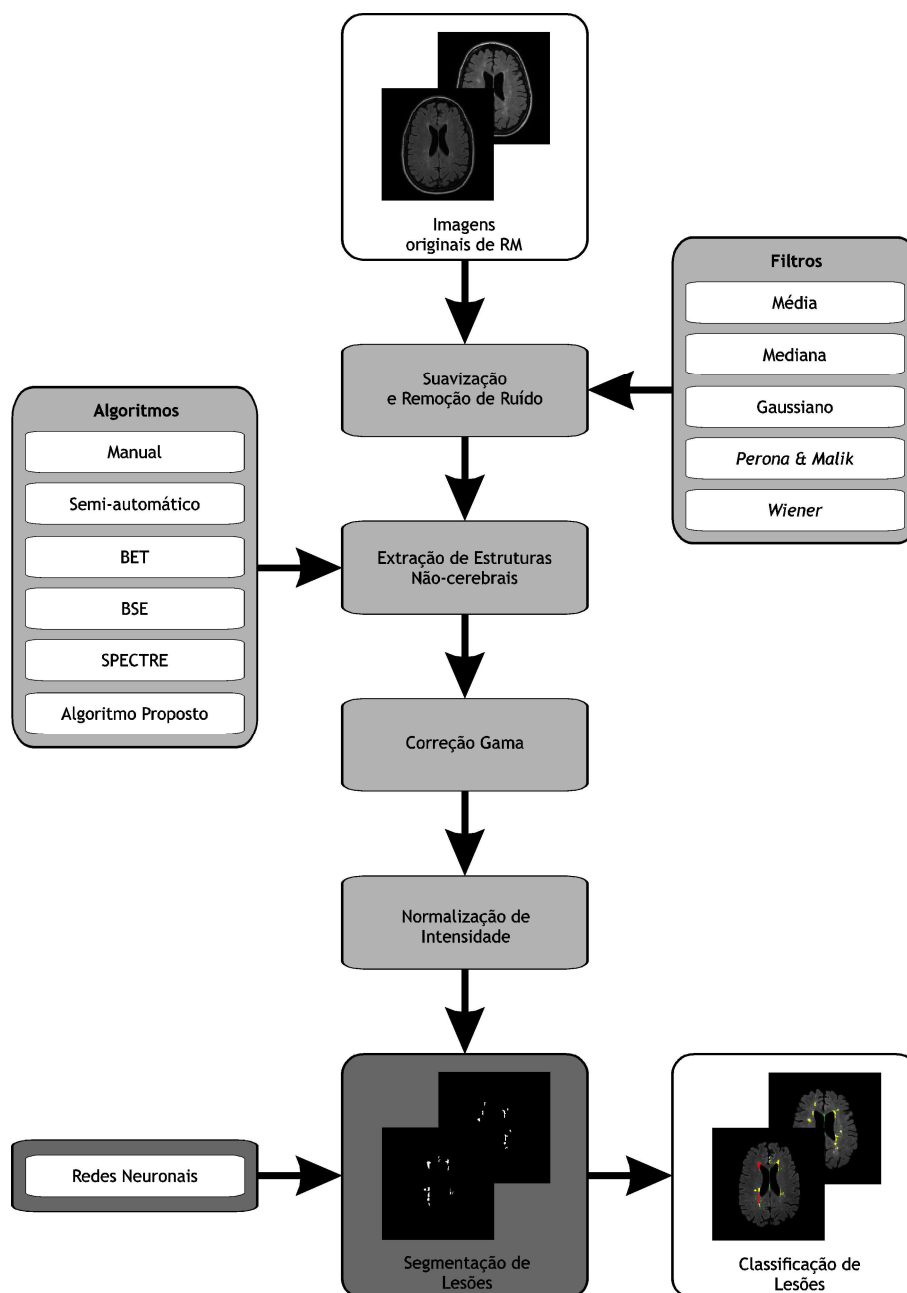


Figura 5.1 - Visão esquemática das etapas implementadas ao longo deste projeto, desde a imagem original de RM de entrada até à classificação das lesões.

A maioria dos algoritmos experimentais desta Dissertação foram estudados e implementados no sistema MATLAB, *MATrix LABoratory*, uma ferramenta informática, de computação numérica, interativa e de alta performance, com um ambiente de trabalho de fácil utilização e uma grande capacidade para realizar tarefas que envolvam cálculos matemáticos de forma interativa (Matlab, 2016). Outros *softwares* utilizados para a realização deste projeto encontram-se sucintamente descritos na secção 5.4.

O MATLAB foi originalmente desenvolvido no início da década de 1970 para resolução de problemas de manipulação de matrizes, cálculos de álgebra e de análise numérica. Ao longo dos anos, tem vindo a sofrer sucessivas melhorias, com lançamento de versões com funcionalidades acrescidas relativamente à versão original. Este *software* é mantido e comercializado através da empresa *MathWorks*, sediada em *Massachusetts*, Estados Unidos (Moraes & Viera, 2013). Um aspeto importante desta ferramenta é o facto de fornecer um grande conjunto de funções, organizadas segundo diferentes áreas científicas, designadas por *toolboxes*. O programador pode enriquecer o MATLAB criando as suas próprias bibliotecas de funções ou estendendo as existentes. Existem atualmente inúmeras *toolboxes* que integram o MATLAB, a título de exemplo:

- Matemática simbólica - manipulação simbólica de funções;
- Processamento de sinal - projeto e análise de filtros analógicos e digitais;
- Processamento de imagem - manipulação de imagens;
- Comunicações - modelização das diferentes componentes presentes em sistemas de comunicação;
- Estatística - análise de dados estatísticos;
- Redes Neurais - Simulação e projeto de redes neuronais (Moraes & Viera, 2013).

5.2 - Pré-Processamento de Imagem

As imagens imagiológicas necessitam normalmente de correções manuais ou automáticas para uma melhor análise e estudo. Existem vários tipos de lesões ao nível da esclerose múltipla: periventricular, justacortical, infratentorial ou da medula espinal; neste estudo são exploradas as lesões periventriculares. Estas lesões são difíceis de detetar devido aos parâmetros variáveis da imagem e fatores alheios ao método de aquisição e ao técnico responsável, tais como intensidades que se sobrepõem, ruído, volume parcial, gradientes, movimento do paciente, ecos, bordas indefinidas, aquisições parciais, variações anatómicas normais e artefactos de suscetibilidade.

O aperfeiçoamento, ou melhoria, de uma imagem consiste num conjunto de técnicas que visam melhorar a sua aparência visual ou convertê-la numa forma mais adequada para análise humana ou computacional. As tarefas mais comuns empregues na análise de lesões de esclerose múltipla através de imagens de ressonância magnética são a remoção do crânio, a correção de intensidades devido à não-homogeneidade das antenas de gradiente, as correções de artefactos de movimento e a redução de ruído.

Neste trabalho foram aplicadas as etapas de suavização das imagens e remoção de ruído, extração de estruturas não-cerebrais, correção de intensidades através de correção gama e normalização de intensidades.

5.2.1 - Suavização e Remoção de Ruído

A filtragem no domínio espacial é uma técnica que manipula os valores de uma vizinhança para modificar ou melhorar uma imagem. A filtragem é uma operação de vizinhança, na qual o valor de qualquer *pixel* da imagem de saída é determinado aplicando um algoritmo aos valores dos *pixels* na vizinhança do *pixel* de entrada correspondente (MathWorks, 2004).

No sentido de suavizar e remover o ruído da imagem, foram aplicados diversos filtros com diferentes propriedades e características. Os filtros de média, mediana, Gaussiano, *Perona & Malik* e *Wiener* foram aplicados através da ferramenta MATLAB de modo a avaliar o seu desempenho e eficácia.

a) Filtro de Média

O filtro de média é implementado através de uma operação local de média onde o valor de cada *pixel* é substituído pela média de todos os valores na sua vizinhança local. Em geral, num filtro de média, as ponderações utilizadas são valores iguais representado por:

$$g(x, y) = \frac{1}{P} \sum \sum f(x - k, y - l), (k, l) \in W, \quad (5.1)$$

onde $f(x, y)$ e $g(x, y)$ são as imagens de entrada e saída, respetivamente, W é a vizinhança adequadamente escolhida em torno do *pixel* na localização (x, y) , (k, l) correspondem aos pesos dos filtros e P corresponde ao número de *pixels* na vizinhança de W (Acharya & Ray, 2005).

Este tipo de filtro também pode ser implementado como um filtro de convolução, sendo que os pesos dos coeficientes da máscara de convolução têm que ter obrigatoriamente valores idênticos. O tamanho da vizinhança P controla a quantidade de filtragem. Quanto maior for o grau de filtragem, mais influência da vizinhança o *pixel* sofre e consequentemente maior a quantidade de redução de ruído e de perda de detalhes na imagem (Gonzalez & Woods, 2002).

Este tipo de filtro pode suprimir o ruído Gaussiano e distribuí-lo uniformemente em áreas relativamente homogêneas de uma imagem. No entanto, esta operação leva a um desfoque nas bordas dos objetos na imagem e à perda de detalhes e textura. Independentemente disso, o filtro de média é comumente empregue para remover o ruído e suavizar as imagens.

O filtro de média é implementado através de uma operação local onde o valor de cada *pixel* é substituído pela média de todos os valores na sua vizinhança. A função *fspecial* implementa o filtro de média em MATLAB, permitindo o ajuste da dimensão da janela utilizada, único parâmetro deste filtro. À medida que aumenta a janela, aumenta o número de *pixels* que vão contribuir para a obtenção do resultado final.

b) Filtro de Mediana

O filtro de mediana consiste em substituir a intensidade de cada *pixel* pela mediana das intensidades na sua vizinhança, permitindo uma atenuação dos ruídos presentes na imagem. Este filtro realiza uma operação não linear, sendo designado de operador de ordem, Figura 5.2, devido ao

facto de estabelecer uma ordem nos valores da imagem abrangidos pela máscara de filtragem (Gonzalez & Woods, 2002).

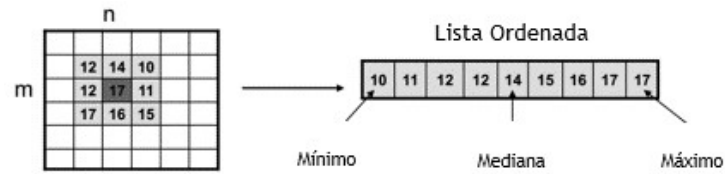


Figura 5.2 - Esquema representativo de um filtro de mediana. Os valores dos *pixels* contidos na vizinhança predefinida são ordenados (Campilho, 2016).

Esta operação pode ser representada por:

$$g(x, y) = \text{median} \{f(x - k, y - 1), (k, 1) \in W\} . \quad (5.2)$$

Uma das vantagens deste tipo de filtragem é o facto de manter os principais detalhes da imagem, sendo útil na remoção de pontos isolados. O filtro considera cada *pixel* da imagem individualmente e compara-o com os *pixels* vizinhos de forma a determinar se o seu valor é representativo ou não para a vizinhança (Acharya & Ray, 2005).

O filtro de mediana é um filtro não-linear, em que o seu sucesso na filtragem depende do número de amostras utilizadas para derivar a saída, bem como da configuração espacial da vizinhança usada para seleccionar as amostras.

O filtro de mediana fornece melhor remoção de ruído do que o filtro de média sem causar perda de nitidez, especialmente quando o ruído tem uma função de densidade de probabilidade de longa duração como no caso de ruído “salt & paper”. Este facto ocorre devido a este filtro ser menos sensível a valores extremos (*outliers*), contribuindo para a eliminação de ruído e uma melhor preservação das orlas. O filtro de mediana com grandes vizinhanças também pode resultar na eliminação completa de pequenos objetos, recomendando-se nestes casos uma vizinhança não quadrada (Rangayyan, 2005).

O filtro de mediana atribui a cada ponto o valor mediano para uma determinada janela utilizada, permitindo uma atenuação dos ruídos presentes na imagem. O resultado da sua aplicação é a suavização da imagem original, que se acentua quanto maior for o tamanho da janela utilizada. A função *medfilt2* implementa a filtragem mediana em MATLAB.

c) Filtro Gaussiano

Os filtros Gaussianos são filtros passa-baixo no domínio das frequências em convolução 2D, usados para suavizar as imagens e remover o ruído e detalhe, dado pela expressão:

$$H(x, y) = e^{\frac{-D^2(x, y)}{2\sigma^2}} , \quad (5.3)$$

onde $D(x, y)$ é a distância da origem da transformada de Fourier e σ é o desvio padrão da curva Gaussiana (Gonzalez & Woods, 2002).

Um filtro Gaussiano é utilizado para suprimir ou desfocar a imagem à qual é aplicado com o objetivo de reduzir o ruído presente na imagem. O resultado desta operação é a suavização da imagem, largamente utilizada no pré-processamento de imagens a fim de enaltecer a estrutura da imagem em diferentes escalas (Jesus & Costa, 2015).

A curva Gaussiana é descrita pelos parâmetros de média e desvio padrão; ou seja, conhecendo-se estes parâmetros consegue-se determinar qualquer probabilidade numa distribuição normal, a qual pode ser utilizada na aproximação para o cálculo de outras distribuições quando o número de observações é grande. A curva Gaussiana de um conjunto x é definida por:

$$G(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}, \quad (5.4)$$

onde x corresponde ao conjunto com n valores, tal que $-\infty < x < +\infty$, $G(x)$ é a distribuição Gaussiana dos valores de x , σ corresponde ao desvio padrão dos valores de x , tal que $\sigma > 0$ e μ é a média dos valores de x (Jesus & Costa, 2015).

Matematicamente, a aplicação do filtro Gaussiano é realizada da mesma forma que a convolução da imagem com uma função gaussiana, como um filtro passa baixo, ou como um filtro de média simples. A função gaussiana utilizada no filtro Gaussiano é definida em duas dimensões, uma dimensão em x e outra em y :

$$G(x, y) = G(x) \cdot G(y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{(x^2+y^2)}{2\sigma^2}}, \quad (5.5)$$

com os mesmos parâmetros definidos anteriormente (Jesus & Costa, 2015).

Este tipo de filtro recebe como parâmetros a dimensão da janela e um valor para o desvio padrão máximo (sigma). Este filtro aplica uma suavização à imagem original que é tanto mais visível quanto maior for o sigma considerado, não dependendo muito do tamanho da janela utilizada. Aumentando o valor de sigma, aumenta a contribuição dos *pixels* vizinhos para cada ponto, provocando uma maior suavização da imagem.

A função *fspecial* implementa o filtro Gaussiano em MATLAB, permitindo o ajuste da dimensão da janela utilizada e do desvio padrão máximo, valor do sigma.

d) Filtro Perona & Malik

No início dos anos 90, Perona & Malik (Perona & Malik, 1990) propuseram um método de difusão não-linear para o processamento de imagens, a fim de substituir/melhorar técnicas anteriores baseadas em filtragem linear seguida de identificação e reconstrução de bordas, superando assim os efeitos indesejáveis. Estes aplicaram um processo não-homogêneo para reduzir a difusidade nos locais com maior probabilidade de serem arestas. A equação básica da equação de difusão anisotrópica apresentada por Perona & Malik é dada por:

$$\frac{\partial f(x, y, t)}{\partial t} = \text{div} [g(\|\nabla f(x, y, t)\|) \nabla f(x, y, t)], \quad (5.6)$$

onde t é o parâmetro de tempo, $f(x, y, 0)$ corresponde à imagem original, $\nabla f(x, y, t)$ é a magnitude do gradiente da imagem original no tempo t e $g(\|\nabla f(x, y, t)\|)$ é a função de condutância. Esta função é escolhida para satisfazer $\lim_{x \rightarrow 0} g(x) = 1$, de modo que a difusão seja máxima dentro de regiões uniformes e $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = 0$, de modo que a difusão seja interrompida através das bordas. E sugeriram duas funções de coeficiente de difusão na forma:

$$g_1(x) = \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{K}\right)^2} \quad (5.7)$$

e

$$g_2(x) = \exp\left[-\left(\frac{x}{K}\right)^2\right], \quad (5.8)$$

onde K é o parâmetro de limiar de magnitude do gradiente que controla a taxa de difusão e serve como um limiar suave entre os gradientes de imagem que são atribuídos ao ruído e às arestas. A escolha ótima de K é muito importante para o sucesso do filtro de difusão anisotrópica (Tsotsios & Petrou, 2013).

O filtro de *Perona & Malik*, também denominado por filtro de difusão anisotrópica, tornou-se uma ferramenta muito útil para suavização de imagens, detecção de bordas, melhoramento e segmentação de imagens. A ideia base consiste em combinar dois passos num único, integrando a detecção de borda numa equação de difusão não linear modulada por uma difusidade variando de acordo com as características geométricas locais da imagem (Gonzalez & Woods, 2002).

A filtragem de difusão anisotrópica permite suavizar o ruído, respeitando os limites da região e as pequenas estruturas dentro da imagem, com importante destaque na correta determinação dos parâmetros. A função de condutância, o parâmetro de limiar de gradiente e o parâmetro de paragem formam um conjunto de parâmetros que definem o comportamento e a extensão da difusão. O parâmetro de paragem controla a difusão de acordo com o valor do gradiente do ponto a sofrer a difusão. O limiar de gradiente indica se a difusão será forte ou fraca. O valor do gradiente é variável de acordo com as variações de amplitude do sinal (Tsotsios & Petrou, 2013).

Os algoritmos de difusão removem o ruído de uma imagem, modificando-a através de uma equação diferencial parcial. Modificar a imagem de acordo com a equação de difusão isotrópica é equivalente a filtrar a imagem com um filtro Gaussiano (Rangayyan, 2005).

A aplicação deste filtro privilegia as arestas de alto contraste em relação às arestas de baixo contraste, permitindo a detecção de limites entre regiões da imagem. O critério de paragem pode não ter apenas em consideração o nível do ruído removido, mas também a qualidade das bordas preservadas. O número de iterações deste algoritmo é bastante importante, uma vez que apenas após um número elevado é que as bordas ficam estáveis. A função *anisodiff2D* proposta por *Perona & Malik* permite implementar este filtro em MATLAB, permitindo o ajuste do número de iterações, da constante de integração e do módulo de gradiente.

e) Filtro de *Wiener*

O filtro de *Wiener* proposto por *Norbert Wiener* em 1942 é um filtro linear projetado para minimizar o erro quadrático médio (MSE) entre a saída do filtro e a imagem original não degradada. A saída do filtro é uma estimativa ótima da imagem original não degradada no sentido de minimizar o MSE e, portanto, é conhecida como a estimativa quadrática mínima linear (LMMSE) ou a estimativa mínima quadrática média (LMS). O objetivo da aplicação do filtro de *Wiener* é a restauração de imagens através da remoção do ruído das mesmas (Gonzalez & Woods, 2002).

O método baseia-se em considerar as imagens e o ruído como processos aleatórios, com o objetivo de encontrar uma estimativa \hat{f} da imagem não corrompida f de forma a que o erro quadrático médio entre estes seja minimizado. Esta medida de erro é dada por:

$$\mathcal{E}^2 = E \left\{ (f - \hat{f})^2 \right\} , \quad (5.9)$$

onde $E\{\cdot\}$ corresponde ao valor esperado do argumento. Supõe-se que o ruído e a imagem não estão correlacionados, que um ou outro tem média zero e que os níveis de cinza na estimativa são uma função linear dos níveis na imagem degradada (Gonzalez & Woods, 2002).

Este processo de filtragem equivale a uma operação de desconvolução que separa sinais com base nas suas frequências espectrais, em que o ganho em cada frequência é determinado pelo valor relativo entre o sinal e o ruído naquela frequência. Assim, para uma correta aplicação, é necessário o conhecimento prévio do espectro de potência do ruído que se deseja minimizar (Smith, 1999).

O filtro de *Wiener* revela-se como um ótimo método de filtragem, minimizando o erro quadrático médio ao longo de todo o processo e maximizando a relação sinal-ruído. O seu comportamento é determinado pelas características do sinal e expresso no domínio de frequências por:

$$f(x, y) = \left[\frac{1}{h(x, y)} \frac{|h(x, y)|^2}{|h(x, y)|^2 + Z} \right] g(x, y) , \quad (5.10)$$

onde o produto de uma quantidade complexa com o seu conjugado é igual à magnitude da quantidade complexa ao quadrado. Em que $f(x, y)$ corresponde à imagem original, $G(x, y)$ corresponde a imagem degradada e $h(x, y)$ corresponde à função de degradação. Por seu lado, Z é uma constante específica que relaciona o espectro de potência do ruído com o espectro de potência da imagem não degradada, geralmente escolhida de forma iterativa por não ser conhecido estes valores ou não podem ser estimados (Gonzalez & Woods, 2002).

A imagem restaurada no domínio espacial é dada pela transformada de *Fourier* inversa da estimativa do domínio da frequência. Note que se o ruído for zero, então o espectro de potência de ruído desaparece e o filtro de *Wiener* reduz-se ao filtro inverso (Gonzalez & Woods, 2002).

A função de transferência do filtro de *Wiener* depende do espectro de potência dos processos originais do sinal e do ruído. Esta dependência está na estatística de segunda ordem dos processos e não em realizações únicas ou observações. A conceção do filtro de *Wiener* requer a estimativa dos espectros de potência ou o desenvolvimento de modelos dos mesmos. Quando se está a lidar com ruído branco espectral, o espectro de potência do ruído é uma constante, simplificando o modelo. No

entanto, o espectro de potência da imagem não degradada raramente é conhecido. Na prática, muitas vezes é possível estimar o seu espectro de potência a partir do espectro médio de várias observações livres de artefactos de imagens da mesma classe ou tipo, possibilitando a estimativa de algumas estatísticas de ruído (Rangayyan, 2005).

A aplicação do filtro de *Wiener* permite a restauração de sinais a partir da separação de diferentes componentes com base nas frequências espectrais. A função *Wiener2* permite aplicar o filtro em MATLAB a uma imagem de forma adaptativa, adaptando-se à variância local da imagem. Onde a variância é grande executa pouco alisamento, caso contrário, realiza mais suavização. Esta abordagem a maioria das vezes produz melhores resultados do que a filtragem linear. O filtro adaptativo é mais seletivo, preservando bordas e outras regiões de alta frequência na imagem. Além disso, a função lida com todos os cálculos preliminares e implementa o filtro para uma imagem de entrada, no entanto requer mais tempo de computação. O filtro *Wiener2* funciona melhor quando o ruído é de potência constante, ou seja ruído aditivo, como o ruído Gaussiano (MathWorks, 2004).

5.2.2 - Extração de Estruturas Não-cerebrais

A extração de tecidos cerebrais a partir de volumes de imagens de ressonância magnética, revela-se como uma etapa essencial para várias aplicações tais como registo intersubjetivo, segmentação de tecidos, medição do volume cerebral e extração de superfície cortical.

A presença de tecidos não-cerebrais afeta distribuições de intensidade na imagem (Roura et al., 2015). A remoção do crânio é mais um passo de pré-processamento importante visto que a gordura, crânio, pele e outros tecidos não-cerebrais podem causar erros de classificação em algumas abordagens devido às semelhanças de intensidade com estruturas do cérebro (S. Datta & Narayana, 2011). No caso de estruturas subcorticais do cérebro, onde a análise avançada não é facilmente aplicável uma vez que as características de intensidade se sobrepõem entre as diferentes estruturas, a fiabilidade dos métodos de segmentação automatizados pode ser menor.

Embora vários algoritmos estejam disponíveis na área de neuroimagem, muitos investigadores permanecem insatisfeitos com o seu desempenho, procurando novas abordagens. Os erros de inclusão e exclusão são frequentes, embora sejam pequenos quando expressos como percentagens de volume total do cérebro, sendo difíceis de corrigir manualmente.

Neste trabalho, esta etapa revela-se bastante importante uma vez que se pretende obter o máximo de características que permitam na etapa de segmentação extrair as lesões, sem que algumas estruturas possam afetar ou inferir os resultados. Assim, foram implementados os algoritmos automáticos BET, BSE e SPECTRE presentes no *software MIPAV* (ver secção 5.4) e um algoritmo proposto implementado através do MATLAB e comparados com as delimitações manuais produzidas por dois especialistas e um algoritmo semi-automático.

a) Algoritmo BET

O algoritmo BET (*Brain Extraction Tool*) é um método automatizado que permite fazer a segmentação de imagens da cabeça de RM, separando o que corresponde ao cérebro do que não é cérebro. Um modelo deformável que evolui para se ajustar à superfície do cérebro pela aplicação de um conjunto de forças localmente adaptativas é adotado no algoritmo BET. Este método é

amplamente utilizado numa grande variedade de sequências de RM, revelando-se bastante robusto e preciso (Smith, 2002).

Este algoritmo faz uma estimativa baseada no limiar de intensidade do cérebro/não-cérebro, determina o centro de gravidade da cabeça, define uma esfera inicial com base no centro de gravidade determinado e deforma a esfera crescendo em direção à superfície do cérebro (Smith, 2002). Dois parâmetros são ajustáveis pelo utilizador, o limite de intensidade fracionária com valor padrão de 0,50 e o gradiente de limiar com valor padrão de 0.

O algoritmo BET foi aplicado através do *software* *MIPAV* com base em quatro etapas principais:

- Passo 1 - Estimativa dos parâmetros da imagem;
- Passo 2 - Seleção de uma malha fechada inicial dentro do cérebro;
- Passo 3 - Evolução da malha numa direção tangente à superfície, numa direção normal à superfície e numa direção normal ao vértice;
- Passo 4 - Identificação dos *voxels* dentro e sobre a superfície do cérebro (NIH, 2017a).

Inicialmente, foram definidos os parâmetros utilizados para estimar os eixos iniciais da elipsoide, calculados a partir de histogramas. Usando uma elipse como superfície de evolução inicial em vez de uma esfera, observa-se que existe uma melhoria significativa da segmentação, especialmente em torno dos olhos e cavidades *sinus*. A construção da malha (elipsoide) para aproximação da superfície do cérebro é encontrada perto do LCR e do couro cabeludo, tendo a forma aproximada do couro cabeludo. Para identificar os *voxels* pertencentes que se encontram na parte superior da cabeça, este algoritmo localiza todos os *voxels* brilhantes através do limiar *tbright*. De seguida, é determinado o comprimento médio das bordas na malha e definidos os vértices necessários para evolução da mesma numa direção normal à superfície. Por fim, o algoritmo seleciona os *voxels* que estão dentro ou na malha triangular que representam a superfície do cérebro, definida por um contorno fechado.

O resultado final do algoritmo, Figura 5.3, é uma imagem 3D cujos *voxels* são 0 para o fundo, 1 para a superfície e 2 para o interior. A distinção entre os *voxels* de superfície e o interior permite identificar o que corresponde ao cérebro e o que não é respeitante ao mesmo. Através de uma aplicação é possível colorir os cortes da imagem obtidos, para analisar quão precisa é a segmentação.

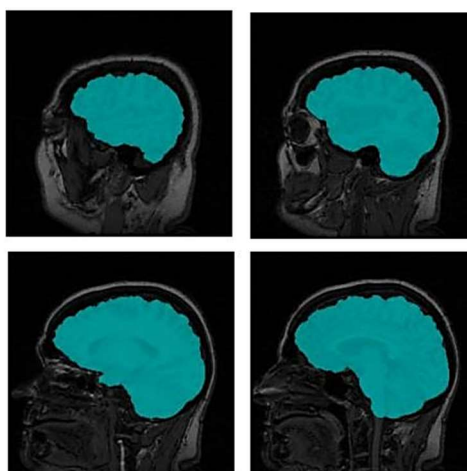


Figura 5.3 - Exemplo de aplicação do algoritmo BET (*ImageJ 1.50i*).

b) Algoritmo BSE

O algoritmo BSE desenvolvido por *David W. Shattuck* do *Signal and Image Processing Institute at the University of Southern California*, permite remover áreas externas ao cérebro a partir de imagens de RM. Este algoritmo é um método baseado em bordas que utiliza filtragem de difusão anisotrópica, permitindo isolar o cérebro dos restantes tecidos usando uma série de manipulações na imagem. A detecção de bordas é implementada usando o operador *Marr-Hildreth* 2D aplicando filtragem passa baixo através de um *kernel* Gaussiano e localização da passagem por zero (*zero-crossing*) na imagem filtrada com Laplaciano. A etapa final corresponde ao processamento morfológico do mapa de bordas (Shattuck et al., 2001). Neste algoritmo, três parâmetros são ajustáveis pelo utilizador: o *kernel* de suavização anisotrópico (padrão = 5), o número de iterações (padrão = 3) e a detecção de borda (padrão = 0,75).

O algoritmo BSE foi aplicado através do *software* *MIPAV* com base em quatro etapas principais:

- Passo 1 - Filtragem da imagem para remoção de irregularidades;
- Passo 2 - Detecção de bordas na imagem;
- Passo 3 - Execução de erosões morfológicas e isolamento do cérebro;
- Passo 4 - Aplicação de limpeza de superfície e mascaramento da imagem (NIH, 2017a).

Na primeira etapa, a imagem original é filtrada através de um filtro de difusão isotrópica (não-linear) de modo a remover irregularidades da imagem e facilitar a detecção na etapa seguinte. O *MIPAV* realiza a detecção de *zero-crossing* através do limiar do *Laplaciano* da imagem. Este processo permite marcar as áreas positivas da imagem como objetos, definindo-as como 1 e identificar as áreas que não correspondem a objetos com o valor 0. De seguida, o algoritmo executa uma série de erosões morfológicas na máscara da imagem obtida anteriormente de modo a remover pequenas áreas identificadas como objetos não pertencentes ao cérebro. A maior região identificada é considerada o cérebro e tudo o que se encontra fora desta região é eliminado. Antes de realizar uma nova erosão, é aplicada uma dilatação à imagem para que volte aproximadamente ao seu tamanho original. Por fim, a segmentação é aprimorada através de várias operações morfológicas de modo a limpar a imagem. É realizada uma operação de fecho com um *kernel* circular para preencher as aberturas e buracos que possam estar visíveis e ainda uma dilatação extra para tornar a imagem da máscara maior, de modo a aumentar o volume original extraído e obter os dados da imagem cerebral (NIH, 2017b).

O resultado final deste algoritmo é uma imagem 3D que permite isolar o cérebro dos restantes tecidos. Para obtenção de bons resultados deve ser feita uma seleção cuidadosa dos parâmetros do algoritmo BSE, por exemplo, uma erosão ou dilatação excessiva, fecho do tamanho do *kernel* ou o tamanho do *kernel* na detecção de borda pode remover detalhes importantes da superfície do cérebro.

c) Algoritmo SPECTRE

As ferramentas de segmentação cerebral *TOADS-CRUISE*, desenvolvidas no *Johns Hopkins University*, correspondem a um conjunto de *plugins* desenvolvidos para realizar a segmentação automática de imagens de RM cerebral com base em informações de intensidade e do atlas. O algoritmo *SPECTRE* permite realizar a extração do cérebro, o algoritmo *TOADS* gera uma classificação de tecidos com preservação da topologia das estruturas corticais, subcorticais e do cerebelo e o algoritmo *CRUISE* produz superfícies corticais apropriadas para a espessura de computação e outras

medidas geométricas. Estas ferramentas encontram-se disponíveis como *plugins* para o *software MIPAV* e foram desenvolvidas utilizando *Java Image Science Toolkit*, compatíveis com uma ampla variedade de formatos de arquivo.

Neste trabalho foi testada a aplicação do algoritmo SPECTRE (*Simple Paradigm for Extra-Cerebral Tissue REmoval*), um algoritmo de extração cerebral que combina registo elástico, segmentação de tecidos e técnicas morfológicas, com base num novo princípio de bacia hidrográfica (*watershed*). O SPECTRE é projetado especificamente para reter a matéria cinza cortical de modo a que o processamento posterior destinado a encontrar o córtex não seja forçado a cometer erros devido a falhas de remoção do crânio. O SPECTRE foi projetado para uso em imagens ponderadas em T1, no entanto, após uma modificação simples, pode ser aplicado nas restantes ponderações (Carass et al., 2011).

O princípio básico deste algoritmo, princípio de bacias hidrográficas indica que existe um caminho que conecta quaisquer dois *voxels* GM/WM de modo que, a partir do ponto de maior intensidade ao longo do caminho para qualquer ponto final a intensidade nunca é crescente. Os *voxels* são considerados conectados se estiverem no mesmo “monte” e desconectados se forem separados por um “vale”. Este algoritmo extrai o cérebro, identificando primeiro os picos dentro da substância branca e depois descendo os “montes” até encontrar um “vale”, que corresponde ao espaço subaracnoide que contém líquido cefalorraquidiano (Carass et al., 2011).

O algoritmo SPECTRE foi aplicado através do *software MIPAV* com base em três etapas principais:

- Passo 1 - Identificação do pico do “monte” correspondente ao componente ligado que compreende tanto a matéria cinza como a matéria branca;
- Passo 2 - Determinação da máscara inicial, segmentação de tecido de toda a cabeça com base na aplicação do método FANTASM, um método robusto de classificação de tecidos baseado na metodologia *fuzzy c-means*;
- Passo 3 - Execução da descida de “vale”, combinando os resultados de registo e segmentação juntamente com os dados subjacentes (Carass et al., 2011);

d) Algoritmo Proposto

Foi ainda desenvolvido um novo algoritmo em MATLAB capaz de resolver a remoção do crânio das imagens estudadas. Este algoritmo teve como base a aplicação de várias operações morfológicas que permitissem obter a remoção das estruturas não cerebrais. Inicialmente, é realizado o histograma das imagens em escala de cinza para que possamos ver o nível de cinza que precisamos para realizar a segmentação da máscara. De seguida, a imagem é convertida numa imagem binária através da definição de um *threshold* ótimo. De modo a separar o cérebro do crânio, é realizada a extração das duas maiores áreas através da operação morfológica *bwareafilt* que permite extrair todos os objetos de uma imagem binária com um determinado tamanho definido. De seguida é realizada a operação morfológica de abertura para eliminar pequenas partículas de ruído (objetos) presentes nas imagens com conectividade de 10 *pixels*. É realizada uma operação de preenchimento dos ocos presentes nas imagens através da função *imfill*. De modo a evitar que o contorno da estrutura seja demasiado cortado, a máscara é dilatada através da operação *imdilate*. Por fim é criada a máscara binária da imagem a aplicar à imagem para realizar a remoção do crânio.

A Figura 5.4 demonstra um esquema representativo do algoritmo descrito anteriormente.

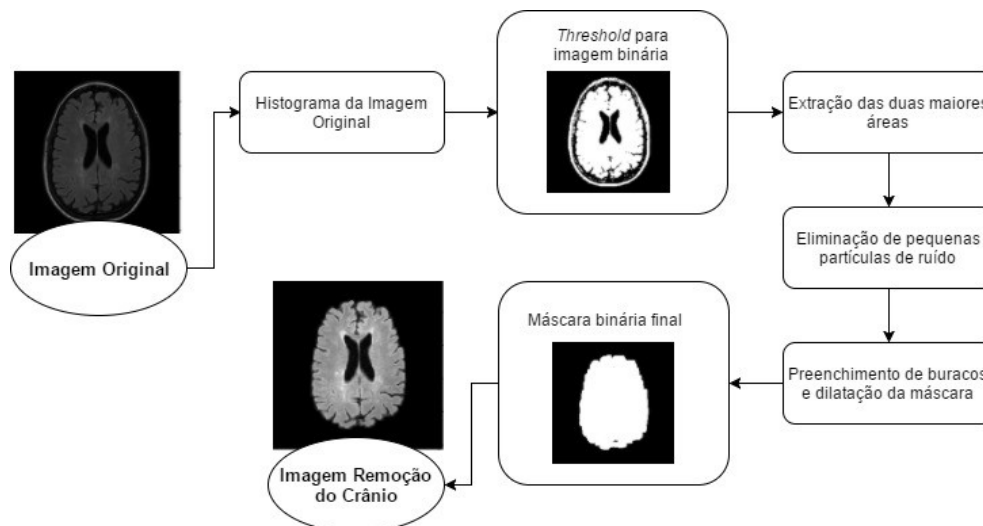


Figura 5.4 - Esquema representativo do novo algoritmo proposto para remoção do crânio.

5.2.3 - Correção Gama

De modo a corrigir o brilho das imagens foi utilizado o algoritmo de correção gama, utilizado principalmente na área da computação gráfica para corrigir o brilho de imagens que são exibidas num ecrã de computador. Este é um método desenvolvido para manter a claridade ou escurecer uma imagem conforme o que seja pretendido. É realizada uma correção em que a intensidade do valor de cada cor é ajustada a uma curva que compensa irregularidades, permitindo o ajuste do contraste da imagem. O valor gama especifica o formato da curva descrita entre a relação dos novos e antigos valores mapeados. O valor gama pode ser maior ou menor que 1, caso seja menor que 1, o resultado do mapeamento será mais luminoso, se o valor gama for superior a 1, a imagem torna-se mais escura (Gonzalez & Woods, 2002).

5.2.4 - Normalização de Intensidade

Uma das principais dificuldades da RM é que os tecidos não têm uma intensidade específica, protocolos semelhantes mostram intensidades diferentes para o mesmo tipo de tecido, mesmo para o mesmo indivíduo. Estas variações dependem do equipamento e não podem ser corrigidas com correção do campo de polarização, dificultando assim a segmentação e a análise de imagens. Portanto, a normalização de intensidades torna-se um passo de pré-processamento bastante importante na análise de imagem por RM. Além disso, os métodos de segmentação podem beneficiar da normalização de intensidades e produzir resultados precisos e consistentes com menos erros (Nyul et al., 2000)(Roy, Carass, & Prince, 2013a).

A normalização é um processo que modifica a gama de valores de intensidade do *pixel*, muitas vezes chamada de alongamento de contraste ou alongamento do histograma. Vários métodos de normalização de intensidade foram desenvolvidos para reduzir a variedade de intensidade com vários graus de sucesso. A maioria dos métodos baseia-se na correspondência de histograma, com diferentes abordagens para seleção de pontos de referência, como por exemplo a intensidade média (Ellingson et al., 2012), as derivadas de mesma ordem do pico da matéria branca ou a intensidade mediana no primeiro plano (Nyul et al., 2000). Alguns métodos combinam as intensidades médias de um ou mais tecidos com um modelo de referência.

Esta etapa revela-se benéfica em tarefas de processamento e análise de imagem e permite melhorar quatro aspetos importantes: 1) criar intensidades de tecido semelhantes dentro de um grupo de indivíduos com diferentes quantidades de lesões; 2) criar intensidades de tecido semelhantes dentro de varreduras repetidas do mesmo indivíduo, permitindo uma melhor comparação; 3) criar intensidades de tecido semelhantes em varreduras repetidas do mesmo sujeito feitas em sistemas de ressonância magnética com diferentes intensidades de campo magnético; 4) melhorar o efeito sobre a etapa de segmentação, nomeadamente com base em *k-Nearest Neighbor* (kNN) (Shah et al., 2011).

5.3 - Segmentação de Imagem

Um dos principais desafios para o desenvolvimento de novos sistemas consiste na integração de recursos inteligentes, para que estes possam realizar tarefas semelhantes aos humanos com uma qualidade e eficiência igual ou superior. Recentemente, tem havido grandes avanços na área de inteligência artificial, com o intuito de desenvolver novos algoritmos computacionais e soluções tecnológicas capazes de ajudar a executar tais tarefas. Vários modelos numéricos têm sido desenvolvidos de modo a simular as capacidades humanas, no entanto estas são extremamente complexas e continuam a merecer grande destaque por parte da comunidade científica.

Atualmente, as redes neuronais artificiais (RNA) são comumente usadas em áreas como inteligência artificial, reconhecimento de padrões e ciência dos materiais. Predominantemente, têm sido utilizadas em aplicações que envolvem o reconhecimento de formas a partir de imagens, com altos níveis de paralelismo, altas velocidades de classificação e de grande importância uma vez que têm a capacidade de aprender características com base em dados de exemplo (Plaut et al., 1986).

Dada a grande diversidade de aplicação de RNA em diversos trabalhos e por esta ser uma técnica bastante atual e usual, resolveu-se neste trabalho estudar a aplicação das mesmas a imagens de RM para identificação de lesões de esclerose múltipla. Assim, foram avaliadas as propriedades e características de diversas redes e testadas de modo a avaliar o melhor desempenho para a aplicação desejada. Após a extração de características das lesões, foi implementado um algoritmo para remoção de pequenas regiões correspondentes a um número reduzido de *pixels* e marcados como falsos positivos. A fim de diferenciar as lesões de MS de pontos sem lesão, algumas informações extra sobre a localização e o aparecimento das lesões precisou de ser incorporada. Dado que as lesões de esclerose múltipla têm um tamanho mínimo de 3 mm (Barkhof et al., 2013), as lesões inferiores a este tamanho foram eliminadas e as lesões situadas entre os ventrículos periventriculares e fora da região WM também de modo a obter-se uma imagem mais aproximada das lesões reais (Jain et al., 2015).

As imagens resultantes foram comparadas com os resultados obtidos pelas segmentações manuais realizadas pelos especialistas e avaliadas através das métricas descritas na secção 4.5. Os resultados obtidos foram ainda comparados com os resultados apresentados no *ISBI 2015 Longitudinal Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge* (Carass et al., 2017).

5.3.1 - Introdução às Redes Neuronais Artificiais

O cérebro humano é composto por cerca de 10 biliões de neurónios e possui uma organização com elevada complexidade estrutural e funcional. Os neurónios são densamente interconectados, resultando numa arquitetura muito complexa e com um nível de inteligência que ainda não foi

alcançado por qualquer sistema desenvolvido pelo homem. Vários modelos numéricos têm sido desenvolvidos de modo a simular os neurónios e a sua interconexão, tais como redes neuronais artificiais, numa tentativa de reproduzir as potencialidades do cérebro humano, especialmente a sua capacidade de aprendizagem (Haykin, 2009).

As redes neuronais (RN) representam uma abordagem recente usada para aprender determinadas características e padrões dos dados em estudo. Estas permitem realizar qualquer função computacional; ou seja, tudo o que um computador faz e especialmente algo que possa ser representado como um mapeamento entre espaços vetoriais. Na prática, as RN são particularmente úteis para problemas de mapeamento e de interesse numa ampla gama de aplicações, utilizadas por biólogos, filósofos, neuro fisiologistas, engenheiros, entre outros (Sivanandam, Sumathi, & Deepa, 2006).

As redes neuronais, também designadas de redes neuronais artificiais correspondem a sistemas de computação adaptativos inspirados no comportamento de redes neuronais biológicas. O estudo destas redes remonta a 1940, revelando-se uma ferramenta bastante atual e promissora para o estudo da relação estrutura-função do cérebro humano. Tal como a complexidade e compreensão incompleta dos neurónios biológicos, também a rede fornece características específicas e particulares (Sivanandam et al., 2006).

Um neurónio biológico ou célula nervosa é responsável por receber sinais de excitação de outros neurónios através das sinapses, receber estímulos de entrada a partir de outros neurónios através das dendrites, realizar o processo de integração dos sinais recebidos no corpo celular, ativar ou inibir um sinal que é difundido pelo axónio para as sinapses e responder a impulsos nervosos transmitidos pelos axónios, Figura 5.5. Cada neurónio recebe sinais de neurónios vizinhos e gera impulsos elétricos que são transmitidos aos neurónios a que se encontra ligado (Shepherd, 2003; Sivanandam et al., 2006).

As sinapses são responsáveis por receber sinais a partir de outros neurónios, consistem na unidade processadora de sinais do sistema nervoso, responsável pela transmissão de mensagem sobre forma química e elétrica. A informação produzida pelo neurónio é veiculada eletricamente na forma de potenciais de ação até ao terminal axónico e, neste ponto, é transformada e veiculada quimicamente para o neurónio conectado. Cada neurónio recebe cerca de 10000 sinapses (Shepherd, 2003). Numa rede neuronal artificial, as dendrites correspondem a pesos ou inter-conexões, os axónios correspondem à saída, o corpo celular aos neurónios e o soma à entrada da rede.

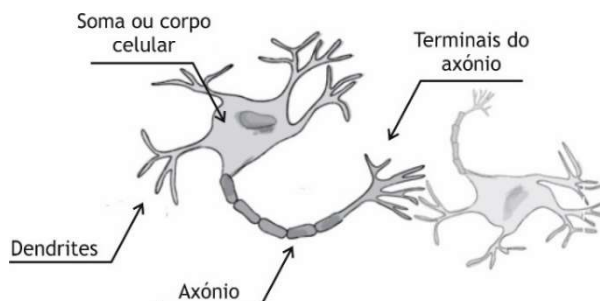


Figura 5.5 - Modelo de um neurónio biológico (Shepherd, 2003).

Algumas características importantes das redes neuronais são:

- Aprendizagem adaptativa - pode ser ajustada a novos ambientes por meio de um processo de aprendizagem, sendo capaz de aprender tarefas baseadas em dados de treino ou experiência inicial;
- Auto-organização - cria uma organização e representação da informação recebida durante o tempo de aprendizagem;
- Operação em tempo real - computação em paralelo usando um *hardware* específico com vantagem das capacidades;
- Baixo consumo de energia;
- Robustez e tolerância a falhas - destruição parcial da rede conduz à correspondente degradação da performance. Algumas redes têm a capacidade de ser mantidas após grandes danos na rede devido a estas circunstâncias. A eliminação de alguns neurónios não afeta substancialmente o seu desempenho global;
- Processamento de informação incerta - mesmo que a informação fornecida esteja incompleta, afetada por ruído, ainda é possível obter-se um raciocínio correto;
- Paralelismo passivo - um imenso número de neurónios está ativo ao mesmo tempo, sem que exista restrição de um processador que obrigatoriamente trabalhe uma instrução após outra;
- Representação e computação distribuída (Sivanandam et al., 2006).

A flexibilidade e a capacidade de aprender e generalizar as informações envolvidas são aspetos muito atrativos e importantes das redes neuronais artificiais que justificam o seu uso generalizado. A capacidade de generalização associada à sua capacidade de aprender características a partir de um determinado conjunto de dados de treino e a facilidade de fornecer resultados corretos a partir de dados de entrada não apresentados nos conjuntos de treino, sugere uma elevada competência e capacidade de extrair informações dos mesmos (Chow & Cho, 2007).

Atualmente existem diferentes topologias e algoritmos que podem ser adotados na conceção e desenvolvimento de redes neuronais artificiais. Algumas das metodologias mais implementadas são a *Hopfield*, *Multilayer Perceptron*, *Self-organizing Feature Map*, *Learning Vector Quantization*, *Radial Basis Function*, *Back Propagation Networks*, *Elman*, *Jordan* e *Neo-cognitron* (Sivanandam et al., 2006).

5.3.2 - Modelo Artificial do Neurónio

As redes neuronais artificiais são dispositivos de processamento de informação (sinais) não linear que são constituídas a partir de dispositivos de processamento elementares interconectados chamados neurónios. As RNA são um paradigma de processamento de informação inspirado pela forma como os sistemas nervosos biológicos, como o cérebro, processam a informação. Estas são compostas por um grande número de elementos de processamento (neurónios) altamente interconectados que trabalham juntos para resolver problemas específicos, tais como reconhecimento de padrões ou classificação de dados, através de um processo de aprendizagem (Sivanandam et al., 2006).

Uma RNA possui um tipo de inteligência artificial que tenta imitar a maneira como um cérebro humano funciona, em vez de usar um modelo digital, no qual todos os cálculos manipulam zeros e uns, uma rede neuronal funciona criando conexões entre os elementos de processamento. A organização e os pesos das conexões determinam a saída da rede. Assemelha-se ao cérebro em dois aspetos:

- O conhecimento é adquirido através da rede por um processo de aprendizagem;
- As funções de conexão inter-neurónios são como os pesos sinápticos, usadas para conservar o conhecimento adquirido (Sivanandam et al., 2006).

Basicamente, todos os tipos de redes apresentam a mesma unidade de processamento: um neurónio artificial, que simula o comportamento do neurónio biológico. Esse neurónio artificial possui várias entradas, que correspondem às conexões sinápticas com outras unidades similares a ele, e uma saída, cujo valor depende diretamente do somatório ponderado de todas as saídas dos outros neurónios conectados a esse. Um neurónio artificial é caracterizado por:

- Arquitetura da rede - conexão entre neurónios;
- Treino ou aprendizagem - determinado pela configuração dos pesos da conexão;
- Função de ativação (Sivanandam et al., 2006).

Foi graças ao trabalho de *McCulloch* e *Pitts* (McCulloch & Pitts, 1943) que se registaram os primeiros avanços nesta área. Estes conseguiram replicar o funcionamento do neurónio biológico como sendo um circuito de entradas binárias combinadas por uma soma ponderada (com pesos) produzindo uma entrada efetiva (Haykin, 2009). Os autores interpretaram uma rede neuronal artificial como um grafo, no qual cada neurónio artificial i executa a seguinte função de ativação $f_i(\omega_{ij}, x_j, b_i)$ da forma:

$$y_i = f_i \left(\sum_{j=1}^n \omega_{ij} \times x_j + b_i \right), \quad (5.11)$$

onde y_i é a saída para o neurónio i , x_j é a entrada j para o neurónio i , ω_{ij} é o peso de conexão entre os neurónios i e j , e finalmente b_i é um parâmetro *bias* para o neurónio i . A função de ativação serve por isso de “*threshold*”.

O modelo artificial do neurónio encontra-se presente na Figura 5.6, sendo uma generalização do modelo de *McCulloch* e *Pitts* (McCulloch & Pitts, 1943). Esse modelo inclui um sinal adicional *bias* (b_i) que favorece ou limita a possibilidade de ativação do neurónio. A *bias* atua exatamente como um peso numa conexão de uma unidade cuja ativação é sempre 1. Com o aumento da *bias*, aumenta a entrada da rede para a unidade, melhorando a performance da rede. O processo sináptico é representado pelos pesos (ω_{ij}) que amplificam cada um dos sinais recebidos. A função de ativação (f_i) modela a forma como o neurónio responde ao nível de excitação, limitando e definindo a saída da rede neuronal (Haykin, 2009).

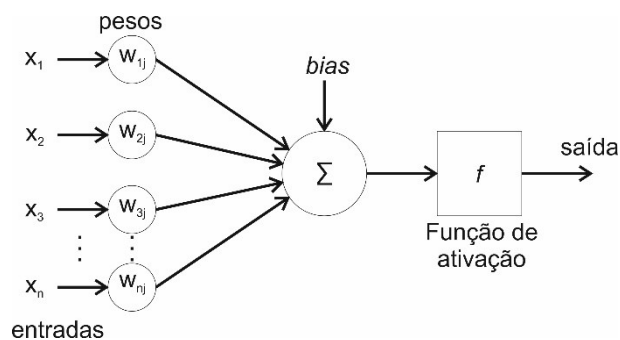


Figura 5.6 - Modelo artificial de um neurónio.

a) Arquitetura da Rede

A arquitetura de uma rede neuronal possui diversas formas, conforme a necessidade da aplicação desejada e está diretamente relacionada com o algoritmo de aprendizagem utilizado para a treinar. Basicamente, os itens que compõem a estrutura de uma rede neuronal tais como camadas intermédias, quantidade de neurónios da rede, função de transferência e algoritmo de aprendizagem são constantemente sujeitos a modificações e ajuste para um determinado problema (Haykin, 2009).

A forma como os neurónios de uma rede neuronal se encontram estruturados está diretamente relacionada com o algoritmo de aprendizagem utilizado para treinar a rede. Geralmente podem-se classificar três tipos fundamentais de redes:

- Redes de camada única ou simples - os neurónios estão organizados de forma simples através de uma camada de entrada e uma camada de saída. (Figura 5.7 - à esquerda). Existe apenas uma camada única de interligações ponderadas e a propagação do sinal ocorre apenas da entrada para a saída;
- Redes multi-camadas - caracterizada pela presença de uma ou mais camadas ocultas (ou intermédias), cujos nós computacionais são chamados de neurónios ocultos ou unidades ocultas. A função destes neurónios é intervir entre a entrada externa e a saída da rede de uma maneira útil. Adicionando-se uma ou mais camadas ocultas, tornamos a rede capaz de extrair estatísticas de ordem elevada (Figura 5.7 - à direita);
- Redes Recorrentes - distinguem-se das redes *feed-forward* por terem pelo menos um laço de realimentação, com a presença ou não de neurónios ocultos. A presença de laços de realimentação tem um impacto profundo na capacidade de aprendizagem da rede e no seu desempenho (Haykin, 2009).

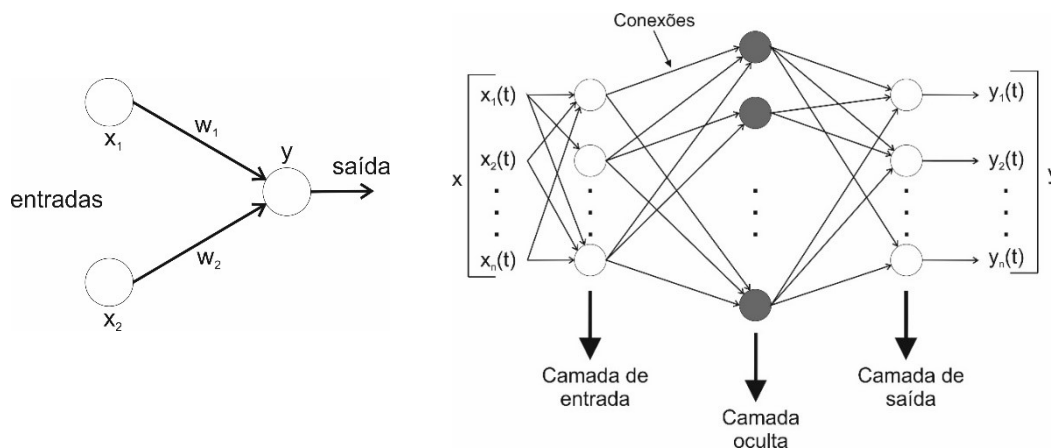


Figura 5.7 - Rede neuronal de camada única (à esquerda) e multi-camada com três camadas interligadas (à direita) em que cada círculo ou nó representa um neurónio.

Existem diversas arquiteturas de rede baseadas em diversas características tais como a topologia da rede, o tipo de dados que aceita, o tipo de função de ativação, o número de camadas e a associatividade.

b) Treino da Rede

A capacidade mais importante da rede neuronal é a sua capacidade de aprender num determinado ambiente onde seja constantemente posto à prova. A aprendizagem é conseguida através de um processo iterativo, onde são realizados sucessivos ajustes, posteriormente aplicados aos pesos da rede. A aprendizagem ocorre quando a rede neuronal atinge uma solução generalizada para uma classe de problemas de otimização. Podemos afirmar que é nos pesos ω_{ij} e *bias* b_i , presentes nos nós da camada intermédia da rede que reside a “inteligência” da mesma (Carvalho, Braga, & Ludermir, 2007).

O método de definição dos pesos permite definir o processo de aprendizagem ou formação. O processo de modificação dos pesos nas conexões entre camadas da rede com o objetivo de atingir o resultado desejado é chamado de treino da rede. Geralmente existem três tipos de treino:

- Treino supervisionado - é o processo em que é fornecida à rede uma série de entradas da amostra e comparada a saída com as respostas esperadas. É utilizada uma entidade externa que indica à rede a resposta desejada para as entradas submetidas. Necessita de um vetor de entrada e outro de saída denominado vetor alvo. O treino é contínuo até que a rede seja capaz de fornecer uma resposta esperada;
- Treino não-supervisionado - quando para os vetores de entrada de treino o produto-alvo não é conhecido. Este tipo de treino requer uma auto-organização, quando não existe um agente externo que indica a resposta desejada para os padrões de entrada. Ao invés do anterior, este tipo de treino não requer vetor alvo e por isso não faz qualquer tipo de comparação para obter a resposta ideal. O conjunto de treino modifica os pesos da rede de modo que o vetor de entrada mais semelhante seja atribuído à mesma unidade de saída;
- Treino de reforço - utiliza um “professor” para estar presente, mas a resposta certa não é apresentada à rede, em vez disso, apenas é apresentada a indicação de que a resposta de saída está certa ou errada. A rede deve usar essas informações para melhorar o seu desempenho. Este tipo de treino é aplicado quando o conhecimento necessário para aplicar a aprendizagem supervisionada não se encontra disponível (Sivanandam et al., 2006).

Existem diversos algoritmos de aprendizagem que variam essencialmente no modo como modificam os pesos na camada oculta e no instante em que essa mesma modificação é efetuada. É importante para o treino da rede saber como esta foi inicializada, o algoritmo de treino empregue e o tempo de treino. Uma boa escolha dos valores iniciais dos pesos da rede pode diminuir o tempo necessário de treino. Normalmente, os valores iniciais dos pesos da rede são números aleatórios uniformemente distribuídos num intervalo definido. A escolha errada destes pesos pode levar a uma saturação prematura (Carvalho et al., 2007).

Quanto ao tempo de treino, vários fatores podem influenciar a sua duração, porém será sempre necessário utilizar algum critério de paragem. Devem ainda ser consideradas a taxa de erro médio por ciclo e a capacidade de generalização da rede. O treino deve ser interrompido quando a rede apresentar uma boa capacidade de generalização e quando a taxa de erro for suficientemente pequena, ou seja, menor que um erro admissível. Assim, deve-se encontrar um ponto ótimo de paragem com erro mínimo e capacidade de generalização máxima (Carvalho et al., 2007).

Existem diversas regras de aprendizagem, as mais usuais são a regra de *Hebb* e a regra *Delta*:

- Regra de *Hebb*: propõe que o peso de uma conexão sináptica deve ser ajustado se houver sincronismo entre os níveis de atividade das entradas e saídas;
- Regra *Delta*: em que o peso das conexões é inicializado aleatoriamente ou com técnicas de inicialização e para cada padrão de entrada é calculada a resposta da rede. Se o erro for nulo ou dentro dos limites definidos encontra-se bem, caso seja superior ao limite definido os pesos são atualizados (Carvalho et al., 2007).

c) Função de Ativação

A função de ativação é usada para calcular a resposta de saída de um neurónio. A soma do sinal de entrada ponderado é aplicada com uma ativação para obter a resposta. Para neurónios na mesma camada, são utilizadas as mesmas funções de ativação. A função de ativação pode ter diferentes representações, os três tipos básicos são: função de identidade, função linear e função sigmoide. Estas podem ainda ser definidas como lineares ou não-lineares, sendo as não-lineares geralmente utilizadas em redes de múltiplas camadas. A escolha do tipo de função varia de acordo com o objetivo pretendido (Haykin, 2009).

5.3.3 - Tipos de Redes Analisadas

Devido à grande diversidade de redes neuronais, novas abordagens têm sido recorrentemente apresentadas e aplicadas nas mais diversas áreas. Existem vários tipos de redes neuronais artificiais, no entanto, podem diferenciar-se entre dois tipos básicos de redes:

- Redes com *feedback* (redes *feedback*) - os valores de saída podem ser rastreados até aos valores de entrada;
- Redes sem *feedback* (redes *feed-forward*) - para cada vetor de entrada estabelecido na rede, um vetor de saída é calculado e lido a partir dos neurónios de saída, neste tipo de redes não existe *feedback*, existe apenas um fluxo direto de informação (Sivanandam et al., 2006).

Na maioria dos casos, as topologias de redes neuronais são divididas em duas grandes categorias: *feed-forward*, sem ligações e conexões dentro da mesma camada; e recorrentes, com possíveis ligações de *feedback*. A rede *Hopfield*, a rede *Elman* e a rede *Jordan* são das redes recorrentes mais conhecidas.

Nesta tese, concentrámo-nos apenas nas redes *feed-forward*, uma vez que estas são das mais utilizadas. Estas possuem também uma arquitetura mais simples, atendendo a que a informação se move apenas para a frente, contrariamente às redes recorrentes, em que as informações são propagadas em ambas as direções.

a) Redes *Feed-forward*

O algoritmo de *back propagation*, popularizado em 1986 por (Rumelhart, Hinton, & Williams, 1986), é o algoritmo mais importante para o treino supervisionado de RNA *feed-forward* multicamadas. O seu nome deriva do facto dos sinais de erro serem propagados para a frente através

da rede de uma camada para a outra, até atingir a camada de saída. Este tipo de rede utiliza a regra de aprendizagem delta baseada na descida de gradiente, vulgarmente conhecida como regra de *back propagation* (de erros). A propagação de retorno fornece um método computacionalmente eficiente para alterar os pesos numa rede de alimentação direta em função do erro, com unidades de função de ativação diferenciáveis para aprender um conjunto de treino (Sivanandam et al., 2006).

Este tipo de algoritmo é baseado na seleção de uma função de erro ou função de custo adequada, cujos valores são determinados pelas saídas reais e desejadas da rede. O algoritmo também depende dos parâmetros da rede, como os pesos e os limiares. Sendo um método de descida de gradiente, minimiza o erro quadrático total da saída calculada pela rede. A rede é treinada pelo método de aprendizagem supervisionada, com o objetivo de conseguir um equilíbrio entre a capacidade de responder corretamente aos padrões de entrada que são usados para o treino e a capacidade de fornecer boas respostas às entradas semelhantes (Sivanandam et al., 2006).

O algoritmo de treino *back propagation* envolve quatro etapas principais:

- 1) Inicialização dos pesos;
- 2) Alimentação *feed-forward*;
- 3) Propagação posterior de erros;
- 4) Atualização dos pesos e *bias*.

Embora estes métodos sejam bastante eficientes numa exploração local, podem no entanto, convergir prematuramente para mínimos locais e requerem um elevado esforço computacional e dependência do posicionamento inicial para uma melhor eficiência. Com o intuito de mitigar as referidas desvantagens vários autores optam pela utilização de algoritmos de inteligência artificial que privilegiam uma exploração global e local.

b) Redes Neurais Recorrentes

As redes neuronais recorrentes (RNR) (Rumelhart et al., 1986) são uma família de redes neuronais para processamento de dados sequenciais, ou seja uma sequência de valores. A presença de realimentação de informação permite a criação de representações internas e dispositivos de memória capazes de processar e armazenar informações temporais e sinais sequenciais de comprimento variável. Ao contrário de uma rede tradicional de *feed-forward* que apresenta parâmetros separados para cada recurso de entrada e, portanto, precisa de aprender todas as regras de aprendizagem separadamente em cada posição, uma rede neuronal recorrente partilha os mesmos pesos em várias etapas de tempo.

As RNR possuem diversas arquiteturas para diferentes casos e partilham parâmetros de uma maneira diferente, as ligações entre as unidades formam um ciclo e um comportamento dinâmico. Cada membro da saída é uma função dos membros precedentes à saída e é produzido usando a mesma regra de atualização (Haykin, 2009). As redes *Elman* e *Jordan* são exemplos de redes recorrentes simples, uma vez que as derivadas de erro calculadas pela rede são "simplesmente" atrasadas por um passo no passado. No entanto, essa simplificação não impede que a rede armazene informações de um passado distante.

As redes *Elman* (Elman, 1990) são uma forma de redes neuronais recorrentes em que a camada de entrada tem uma conexão recorrente com a camada oculta. Portanto, em cada passo de tempo, os

valores de saída das unidades ocultas são copiados para as unidades de entrada, que os armazenam e usam para o próximo passo de tempo. Este processo permite à rede memorizar algumas informações do passado, permitindo executar tarefas de aprendizagem que se estendem ao longo do tempo e melhor detetar a periodicidade dos padrões. Devido à natureza do *feedback* em torno dos neurónios ocultos, esses neurónios podem continuar a reciclar informações através da rede ao longo de vários intervalos de tempo e assim descobrir representações abstratas do tempo. Assim, uma rede *Elman* é uma máquina de estado finito que aprende o que é relevante, através de quatro camadas, uma camada de entrada, uma camada oculta, uma camada de contexto e uma camada de saída. A camada de contexto é tratada como outro conjunto de entrada, permitindo o uso de técnicas de aprendizagem *back propagation* (Haykin, 2009).

As redes *Jordan* (Jordan, 1986) são semelhantes às redes *Elman*, no entanto a camada de contexto é alimentada a partir da camada de saída em vez de ser na camada oculta. As unidades de contexto copiam as ativações do nó de saída do passo de tempo anterior através de elos de realimentação com pesos unitários. Esta rede tem tantos neurónios de contexto como neurónios de saída.

5.3.4 - Neural Network Toolbox

A *Neural Network Toolbox* (*nn toolbox*) é uma ferramenta do MATLAB que permite projetar, treinar, visualizar e simular redes neuronais. Pode ser usada para aplicações tais como tratamento de dados, reconhecimento de padrões, *clustering*, previsão de séries temporais e controlo e modelagem de sistemas dinâmicos (MathWorks, 2004).

A interface gráfica da *nn toolbox* permite importar, criar, utilizar e exportar dados de redes neuronais. O acesso é realizado através do comando *nn toolbox* na janela de comandos do MATLAB. Para treino da rede e simulação da mesma é gerada a janela - *Neural Network Training* (*nn training tool*), onde os parâmetros de treino da rede definidos anteriormente são apresentados, tais como o número de camadas, o algoritmo de treino, o número de iterações e o tempo de simulação, Figura 5.8. Esta ferramenta permite também obter os gráficos do desempenho da rede ao longo do treino.

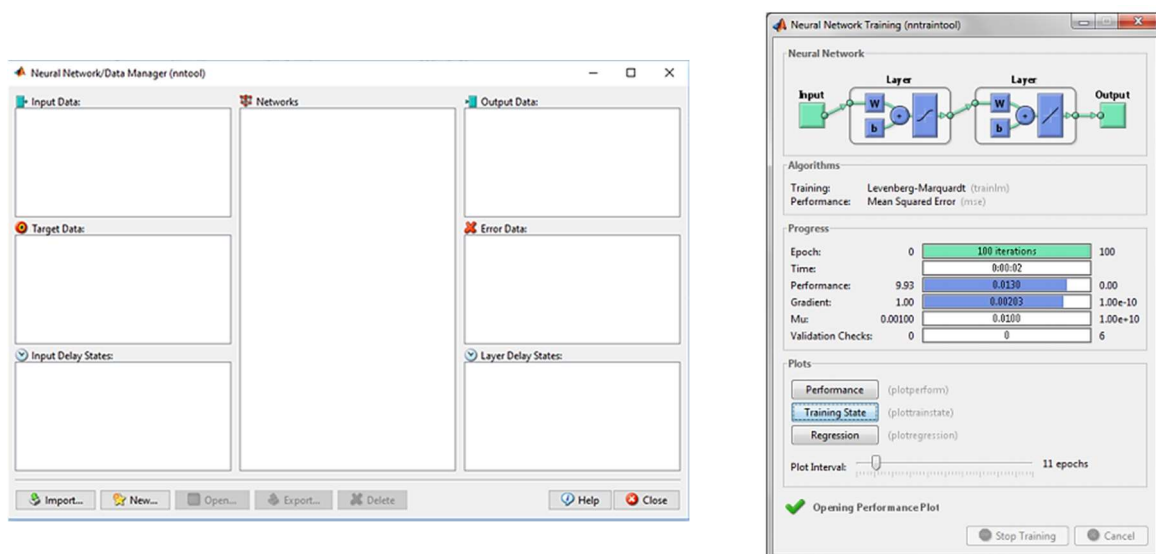


Figura 5.8 - Interface *nntool* (à esquerda) e *nntraintool* (à direita) (MATLAB R2016a).

Uma rede neural também pode ser desenvolvida através de comandos escritos na Janela de Comandos ou no ambiente de edição do MATLAB. No desenvolvimento deste projeto, foi utilizada a linha de comando e arquivos '.m' para criação dos códigos referentes às redes neuronais. As principais etapas utilizadas para a implementação da rede foram:

1. Definição dos dados de entrada e saída;
2. Inicialização da rede;
3. Definição dos parâmetros de treino;
4. Treino da rede;
5. Simulação da rede.

5.4 - Classificação de Lesões

Após a extração das lesões, o principal objetivo é obter uma boa precisão e características que permitam entender a problemática em questão e quais as partes anatómicas afetadas pela doença de modo a ajudar os médicos no diagnóstico precoce e na análise da sua progressão.

De modo a analisar e classificar os resultados obtidos, foram interpretadas as informações provenientes das imagens e implementado um algoritmo para etiquetagem de diferentes lesões. Assim, através do MATLAB foi criado um algoritmo que permitisse distinguir três tipos de lesões de acordo com o tamanho e relevância das mesmas. As lesões superiores a 36 mm² (diâmetro nominal de 7 mm) (Wang, Lai, Thompson, & Miller, 1997) obtidas após o pré-processamento foram marcadas a vermelho, lesões com dimensões inferiores foram marcadas a amarelo e as lesões eliminadas através do algoritmo de pós-processamento foram etiquetadas pela cor verde. O objetivo desta etiquetagem tem que ver com o facto de as lesões a vermelho serem as mais preocupantes e poderem ser validadas como certas de lesões de EM, e as lesões a amarelo merecerem uma atenção especial, dado o seu tamanho. As regiões etiquetadas a verde dado serem rejeitadas e corresponderem a pontos isolados inferiores a 3 mm, não são tidas em conta como relevantes.

Com o auxílio do *software ImageJ*, foram ainda extraídas algumas características dos resultados obtidos pela rede na etapa de segmentação, tais como a área das lesões, a área do cérebro, descritores de forma e percentagem de lesões numa dada imagem.

5.5- Recursos Utilizados

A presente secção descreve sucintamente as diversas ferramentas de *hardware* e *software* auxiliares ao desenvolvimento, execução e ensaio dos algoritmos utilizados para análise de lesões de EM em imagens de RM.

5.5.1 - ImageJ

O *ImageJ* é um programa de processamento e análise de imagem *Java* de domínio público inspirado na NIH *Image* para *Macintosh* que permite exibir, editar, analisar, processar, gravar e imprimir imagens de 8, 16 e 32 bits. Através deste recurso também é possível ler vários formatos de imagem, incluindo TIFF, GIF, JPEG, BMP, DICOM, FITS, NIFTI e 'raw' e séries de imagens que partilham uma

única janela (*stacks*). Este *software* encontra-se publicamente disponível para *download* para *Windows*, *Mac OS X* e *Linux* (Ferreira & Rasband, 2012).

Esta ferramenta suporta funções padrão de processamento de imagem, tais como manipulação de contraste, nitidez, suavização, detecção de bordas e aplicação de filtros. Pode-se ainda calcular diversas medidas tais como a área, distâncias e ângulos, estatísticas de valor de *pixel* de seleções definidas pelo utilizador, bem como criar histogramas de densidade e gráficos de perfil de linha e realizar transformações geométricas como escalar, rodar e inverter (Ferreira & Rasband, 2012).

O *ImageJ* apesar de não ser dedicado a neuroimagem, disponibiliza várias ferramentas e permite integrar diversos *plugins* tornando-o facilmente extensível. Estes *plugins* podem ser desenvolvidos usando o editor do *ImageJ* e o compilador Java, possibilitando resolver praticamente qualquer problema de processamento e análise de imagem.

Neste estudo experimental foi utilizada a versão 1.50i / Java 1.6.0_20 com a interface gráfica representada na Figura 5.9.

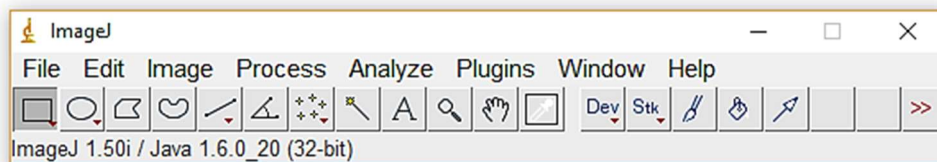


Figura 5.9 - Interface gráfica do *ImageJ* 1.50i / Java 1.6.0_20.

5.5.2 - MIPAV

A análise de imagens biomédicas requer ferramentas informáticas para quantificação e visualização sofisticadas. Neste sentido, o *MIPAV* - *Medical Image Processing, Analysis and Visualization* foi concebido para apoiar a investigação científica e facilitar o processamento, análise quantitativa e visualização de imagens médicas de várias modalidades, tais como PET, MRI, CT ou microscopia. O *MIPAV* é uma aplicação Java disponível livremente e que pode ser executada em qualquer plataforma habilitada para Java, como o *Windows*, *UNIX* ou *Macintosh OS X* (NIH, 2017b).

A Figura 5.10 apresenta a interface gráfica do *software* *MIPAV* versão 7.3.0 utilizada no presente trabalho.

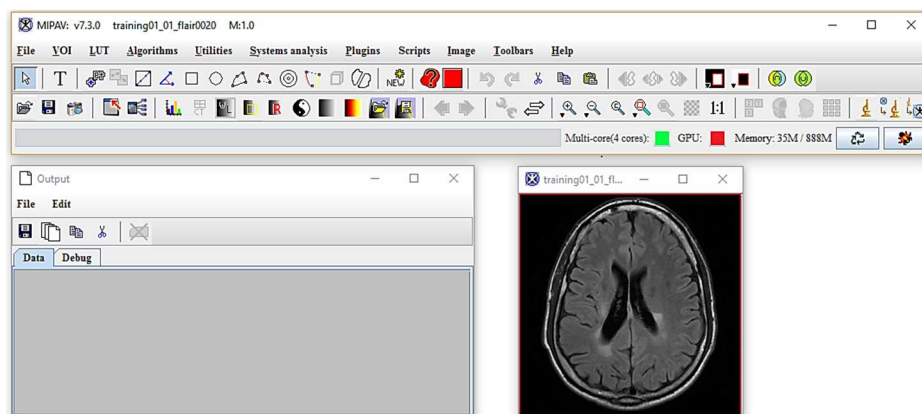


Figura 5.10 - Interface gráfica do *MIPAV* versão 7.3.0.

O *software MIPAV* tem como principais objetivos, desenvolver métodos e algoritmos computacionais para analisar e quantificar dados biomédicos, colaborar com investigadores na análise e visualização de informações e desenvolver ferramentas capazes de apoiar a descoberta e avanço do conhecimento. Através das ferramentas disponíveis pelo *MIPAV* é possível a diversos investigadores partilhar dados de pesquisa e análises, funcionando como uma mais-valia no diagnóstico, monitoramento e tratamento de doenças (NIH, 2017b).

5.5.3 - ITK-SNAP

O ITK-SNAP é uma aplicação de *software* utilizada para segmentar estruturas 3D de imagens médicas, desenvolvida em colaboração do *Penn Image Computing and Science Laboratory* com o *Scientific Computing and Imaging Institute*, com o objetivo de criar uma ferramenta dedicada a segmentação e de fácil aprendizagem e manipulação (Yushkevich et al., 2006).

A Figura 5.11 apresenta a interface gráfica do programa ITK-SNAP da versão 3.6.0-rc1, utilizada neste projeto.

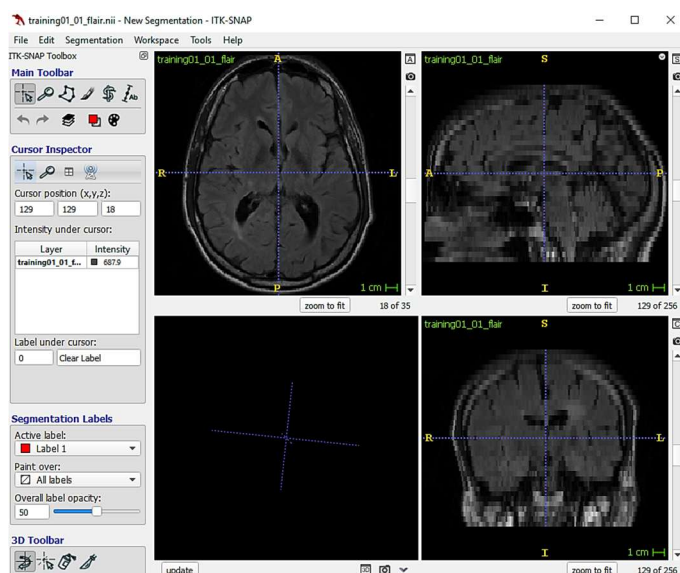


Figura 5.11 - Interface gráfica do programa ITK-SNAP versão 3.6.0-rc1.

A delineação das lesões de esclerose múltipla a partir das imagens de RM foi realizada com recurso ao programa ITK-SNAP® (versão 3.4.0-beta), uma multi-plataforma de domínio público para segmentação de estruturas 3D em imagens médicas, utilizada frequentemente em imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Esta aplicação suporta vários formatos de imagens 3D diferentes, incluindo NIfTI e DICOM, fornece a capacidade de realização de segmentação semi-automática usando métodos de contorno ativo, bem como delineações manuais em três planos ortogonais ao mesmo tempo e navegação de diversas imagens (Yushkevich et al., 2006).

5.6 - Considerações Finais

No presente capítulo foram descritos os métodos computacionais adotados neste projeto. O trabalho foi dividido em três etapas principais: a etapa de pré-processamento, a etapa de

segmentação e extração das lesões e a etapa de avaliação das lesões e características extraídas e do desempenho da classificação. Inicialmente, foram utilizados os *softwares ImageJ* e *MIPAV* para visualização das imagens.

Para pré-processamento das imagens e melhoria de qualidade das mesmas foram aplicadas as etapas de suavização das imagens e remoção de ruído, extração de estruturas não-cerebrais, correção de intensidades através de correção gama e normalização de intensidades com recurso à ferramenta MATLAB. No sentido de suavizar e remover o ruído da imagem, foram aplicados os filtros de média, mediana, Gaussiano, *Perona & Malik* e *Wiener* com diferentes propriedades e características. Vários algoritmos automáticos e semi-automáticos de remoção de tecidos não-cerebrais foram implementados. Os algoritmos automáticos BET, BSE e SPECTRE foram implementados no *software MIPAV* e um algoritmo proposto foi implementado através do MATLAB. Os algoritmos estudados foram comparados com as delimitações manuais produzidas por dois especialistas e um algoritmo semi-automático. Ainda nesta etapa foi aplicado o algoritmo de normalização de intensidades e de correção gama para melhorar a visualização da imagem e reduzir a variação de intensidades.

Para a etapa de segmentação e extração de características, foram implementadas diversas redes neuronais no MATLAB e analisados os parâmetros de treino das diferentes arquiteturas. Para esta etapa foram aplicadas as redes neuronais *feed forward* e as redes recorrentes *Jordan* e *Elman*. Por fim, para classificação e análise dos resultados foi aplicado um algoritmo de pós-processamento para eliminar pequenos falsos positivos e quantificar o número de lesões, bem como a sua forma e tamanho. Os resultados obtidos foram avaliados através de diversas métricas e comparados com os resultados da segmentação manual realizada pelo especialista e com os resultados apresentados para o *ISBI 2015 Longitudinal Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge*.

Os resultados obtidos, utilizando os métodos descritos neste capítulo, juntamente com a sua discussão, são apresentados no capítulo seguinte.

Capítulo 6

Resultados e Discussão

Neste capítulo, são apresentados os resultados obtidos após a implementação da metodologia adotada. Inicialmente é descrito o conjunto de dados utilizado neste projeto e algumas características importantes, são ainda enumeradas algumas particularidades de implementação deste estudo. Nas secções seguintes são apresentados os resultados para as etapas anteriormente descritas, nomeadamente algoritmos de pré-processamento, segmentação e classificação utilizados.

6.1 - Casos Clínicos em Estudo

Para ensaiar as diferentes técnicas de pré-processamento e segmentação de imagens de RM provenientes de doentes com esclerose múltipla (EM), foram analisados os conjuntos de dados do *ISBI 2015 Longitudinal Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge*¹ disponíveis publicamente.

O *ISBI 2015 Challenge* foi realizado no âmbito do *2015 International Symposium on Biomedical Imaging*, em Nova Iorque de 16 a 19 de Abril. As equipas concorrentes aplicaram os seus algoritmos automáticos de segmentação de lesões aos dados de neuroimagens de RM adquiridas em vários pontos de tempo em pacientes com EM. As imagens da base de dados foram adquiridas num equipamento de RM de alto campo, como parte de um estudo IRB - *Institutional Review Board* aprovado pelo *Johns Hopkins MS Center*. Os dados disponíveis no desafio correspondem a conjunto de dados de treino, conjunto de teste A e conjunto de teste B. O conjunto de treino é constituído por 5 sujeitos, 4 com quatro pontos de tempo e o quinto com cinco pontos de tempo. O conjunto de teste A é constituído por 10 pacientes, 8 com quatro pontos de tempo, 1 com cinco pontos de tempo e 1 com seis pontos de tempo. O conjunto de teste B é constituído por 4 sujeitos, 3 com quatro pontos de tempo e 1 com cinco pontos de tempo. Considera-se que dois pontos de tempo são separados aproximadamente por 1 ano.

¹ *ISBI 2015 Longitudinal Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge*:
<http://iacl.jhu.edu/index.php/MSChallenge>

A Tabela 6.1 descreve sumariamente os casos clínicos em estudo das imagens analisadas, incluindo detalhes demográficos para ambos os conjuntos de dados de treino e de teste. A linha superior possui a informação total do conjunto de dados, enquanto que as linhas subsequentes dentro de uma dada seção são específicas para os tipos de diagnóstico dos pacientes, distinguindo os dados de treino e os dados de teste. Assim, EMRR corresponde a esclerose múltipla remissiva-recorrente, EMPP a esclerose múltipla progressiva primária e EMPS a esclerose múltipla progressiva secundária. O N (M/F) denota o número de pacientes e a relação masculino/feminino, respetivamente. Os pontos de tempo correspondem à média e desvio padrão (DP) do número de pontos de tempo dos pacientes e a idade média representa a idade em anos no início do estudo. O acompanhamento corresponde à média e desvio padrão em anos, do tempo entre as verificações do doente, ou seja, a evolução da doença.

Tabela 6.1 - Sumário das principais particularidades do conjunto de dados utilizado.

Conjunto de Dados	N (M/F)	Pontos de Tempo Média (DP)	Idade Média (DP)	Acompanhamento Média (DP)
Treino	5 (1/4)	4 ($\pm 0,55$)	43,5 ($\pm 10,3$)	1,0 ($\pm 0,13$)
EMRR	4 (1/3)	4,4 ($\pm 0,50$)	43,5 ($\pm 10,3$)	1,0 ($\pm 0,14$)
EMPP	1 (0/1)	4,0	57,9	1,0 ($\pm 0,04$)
Teste	14 (3/11)	4,4 ($\pm 0,63$)	39,3 ($\pm 8,9$)	1,0 ($\pm 0,23$)
EMRR	12 (3/9)	4,4 ($\pm 0,67$)	39,2 ($\pm 9,6$)	1,0 ($\pm 0,25$)
EMPP	1 (0/1)	4,0	39,0	1,0 ($\pm 0,04$)
EMPS	1 (0/1)	4,0	41,7	1,0 ($\pm 0,05$)

Cada imagem foi adquirida e pré-processada da mesma forma com recurso a um equipamento de imagem de ressonância magnética de 3.0 T (*Philips Medical Systems, Best, Holanda*), utilizando as seguintes seqüências:

- Uma seqüência de magnetização ponderada em T1 (T1-w) preparada com uma seqüência rápida gradiente-eco (MPRAGE), com TR = 10,3 ms, TE = 6 ms, TI = 835 ms, ângulo *flip* = 8 graus e tamanho do *voxel* de 0,82×0,82×1,17 mm³ com resolução isotrópica de aproximadamente 1,1 mm;
- Uma seqüência dupla *spin-eco* (DSE), que produz as imagens DP-w e T2-w com TR = 4177 ms, TE1 = 12,31 ms, TE2 = 80 ms e tamanho do *voxel* de 0,82×0,82×2,2 mm³ com espessura de corte de 2,2 mm;
- Uma seqüência T2-w FLAIR com TR = 11ms, TI = 835 ms, TE = 68 ms e tamanho do *voxel* de 0,82×0,82×2,2 mm³ com espessura de corte de 4,4 ou 2,2 mm.

Os protocolos de imagem foram aprovados pelo conselho de revisão institucional local. Nas imagens disponíveis, cada sujeito foi submetido ao seguinte pré-processamento: a MPRAGE de linha de base (primeiro ponto de tempo) foi corrigida de não homogeneidade usando N4 (Tustison et al., 2010), de seguida foi realizado o algoritmo de remoção do crânio (Carass et al., 2007)(Carass et al.,

2011) e remoção de tecidos (Shiee et al., 2014), seguida por uma segunda correção de não homogeneidade N4 e registo para um modelo isotrópico de 1 mm.

Para cada ponto de tempo dos casos clínicos em estudo foram fornecidos os seguintes dados:

- Imagens originais nas ponderações MPRAGE T1-w, T2-w, PD-w e FLAIR;
- Imagens pré-processadas no espaço MNI para cada uma das modalidades de verificação;
- Para o conjunto de dados de treino foram também fornecidas delimitações manuais das lesões nas imagens de RM, identificadas e segmentadas por dois especialistas.

Neste projeto, apenas foram analisadas as imagens correspondentes à sequência FLAIR, uma vez que os estudos citados anteriormente confirmam que esta é a mais utilizada para avaliar as lesões de esclerose múltipla, devido ao facto de permitir uma fácil distinção entre as lesões e o líquido cefalorraquidiano. As imagens dos casos clínicos em estudo correspondem a imagens 3D no plano axial, plano preferencial para visualização das lesões adjacentes aos ventrículos e com melhor capacidade de percepção das lesões. As imagens 3D correspondem a vários cortes cerebrais adquiridos através do equipamento de ressonância magnética de acordo com uma dada espessura de corte que permitem avaliar o volume do cérebro e consequentemente o volume das lesões. Para análise no nosso estudo, foram ainda considerados os cortes centrais de cada paciente, por permitir uma visualização mais completa das lesões totais de um dado paciente e evidenciando-as melhor, dado que quanto mais se afastam os cortes menos capacidade existe para visualizar as lesões e menor o seu volume. Nos cortes mais extremos não há predominância de lesões.

Para cada paciente estudado, no total dos 19 casos em que 5 correspondem às imagens de treino e 14 às imagens de teste, existem diferentes aquisições no tempo com intervalos de tempo de aproximadamente 1 ano, correspondentes à evolução da doença. Devido ao facto da média dessas imagens não ser representativa das lesões e causar uma imagem que não corresponde à realidade, foi realizada uma seleção tendo em conta a opinião de um neurorradiologista. Assim, foi escolhida a imagem que permitisse uma melhor visualização e definição das lesões e que possuísse uma menor influência de artefactos de ruído e movimento. Foi também fator de influência na escolha, o número de lesões e a sua predominância junto dos ventrículos periventriculares. O género do paciente e o tipo de esclerose múltipla não foram considerados neste estudo.

Na Tabela 6.2 encontram-se descritas as imagens selecionadas para este estudo e as suas principais características geométricas. Os nomes das imagens são estruturados da seguinte forma: "sujeito_pontodetempo_contraste.nii", em que "*training01 - training05*" correspondem aos sujeitos das imagens de treino e "*test01-test14*" aos sujeitos das imagens de teste, os dois dígitos seguintes correspondem aos pontos de tempo de aquisição e o contraste corresponde à sequência FLAIR.

Sabe-se ainda que os indivíduos "*training01*"-"*training03*" foram diagnosticados com EM remissiva-recorrente no início do estudo. O sujeito "*training04*" foi diagnosticado com síndrome clínica isolada e "*training05*" com EM progressiva-primária.

A Figura 6.1 representa as imagens correspondentes aos dados de treino iniciais fornecidos no conjunto de dados e selecionadas para este estudo, numeradas de #1 a #5 e a Figura 6.2 representa as 14 imagens de teste selecionadas, numeradas de *1 a *14.

Tabela 6.2 - Características geométricas das imagens em estudo.

	Imagem	Resolução (pixels/mm)	Dimensão (matriz x #cortes)	Espaçamento entre cortes (mm)	Espessura de corte (mm)
#1	training01_03_flair0041	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
#2	training02_04_flair0040	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
#3	training03_02_flair0043	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
#4	training04_02_flair0040	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
#5	training05_04_flair0042	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*1	test01_02_flair0042	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*2	test02_01_flair0021	1,2075	256 x 256 x 35	2,2 mm	154 mm
*3	test03_03_flair0041	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*4	test04_03_flair0020	1,2075	256 x 256 x 35	2,2 mm	154 mm
*5	test05_04_flair0039	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*6	test06_02_flair0021	1,2075	256 x 256 x 35	2,2 mm	154 mm
*7	test07_04_flair0041	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*8	test08_03_flair0041	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*9	test09_03_flair0041	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*10	test10_04_flair0042	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*11	test11_04_flair0042	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*12	test12_02_flair0041	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*13	test13_04_flair0040	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm
*14	test14_04_flair0040	1,2075	256 x 256 x 70	4,4 mm	154 mm

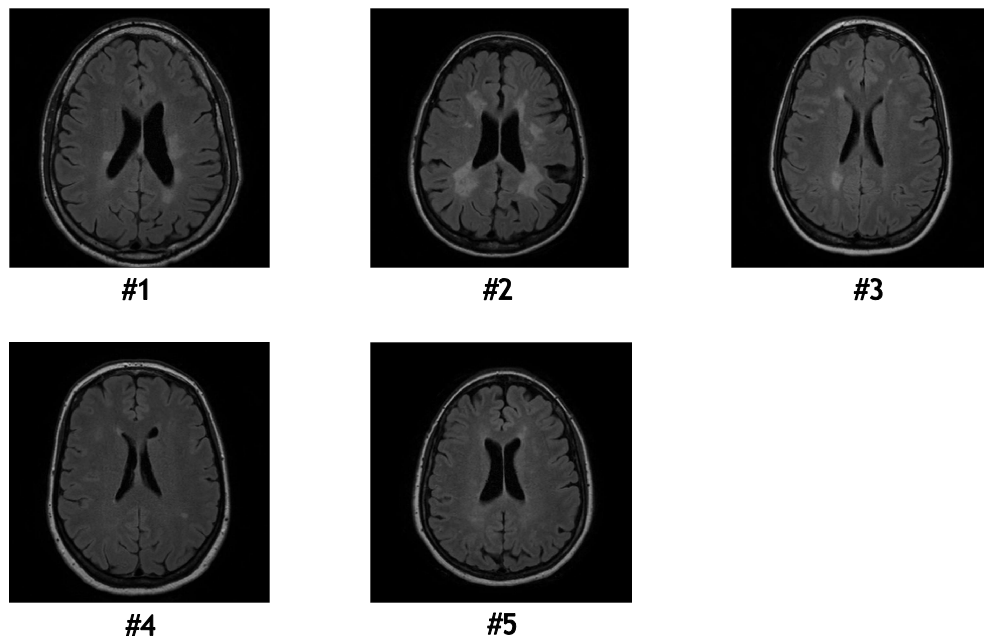


Figura 6.1 - Imagens de treino selecionadas para o estudo experimental.

6.2- Particularidades de Implementação

6.2.1 - Infraestrutura Computacional Utilizada

Para o desenvolvimento deste estudo experimental foi utilizado um computador ASUS Notebook M50SV Series, com processador Intel® Core™ i7-4510U CPU de 2.0 GHz, 8.0 GB de memória RAM, placa gráfica NVIDIA® GeForce® 820M com 2 GB e disco rígido de 1 TB. O sistema operativo de 64 bits instalado neste PC era o *Microsoft Windows 10 Home* 64-bit, compatível com todas as ferramentas computacionais utilizadas (MATLAB, MIPAV, ImageJ e ITK-SNAP).

Neste estudo experimental foi utilizada a versão MATLAB R2016a 9.0 e as *toolboxes* de matemática simbólica, processamento de imagem e de redes neurais. Foi utilizada a versão 1.50i / Java 1.6.0_20 do ImageJ, a versão 7.3.0 do software MIPAV e a versão 3.6.0-rc1 do programa ITK-SNAP.

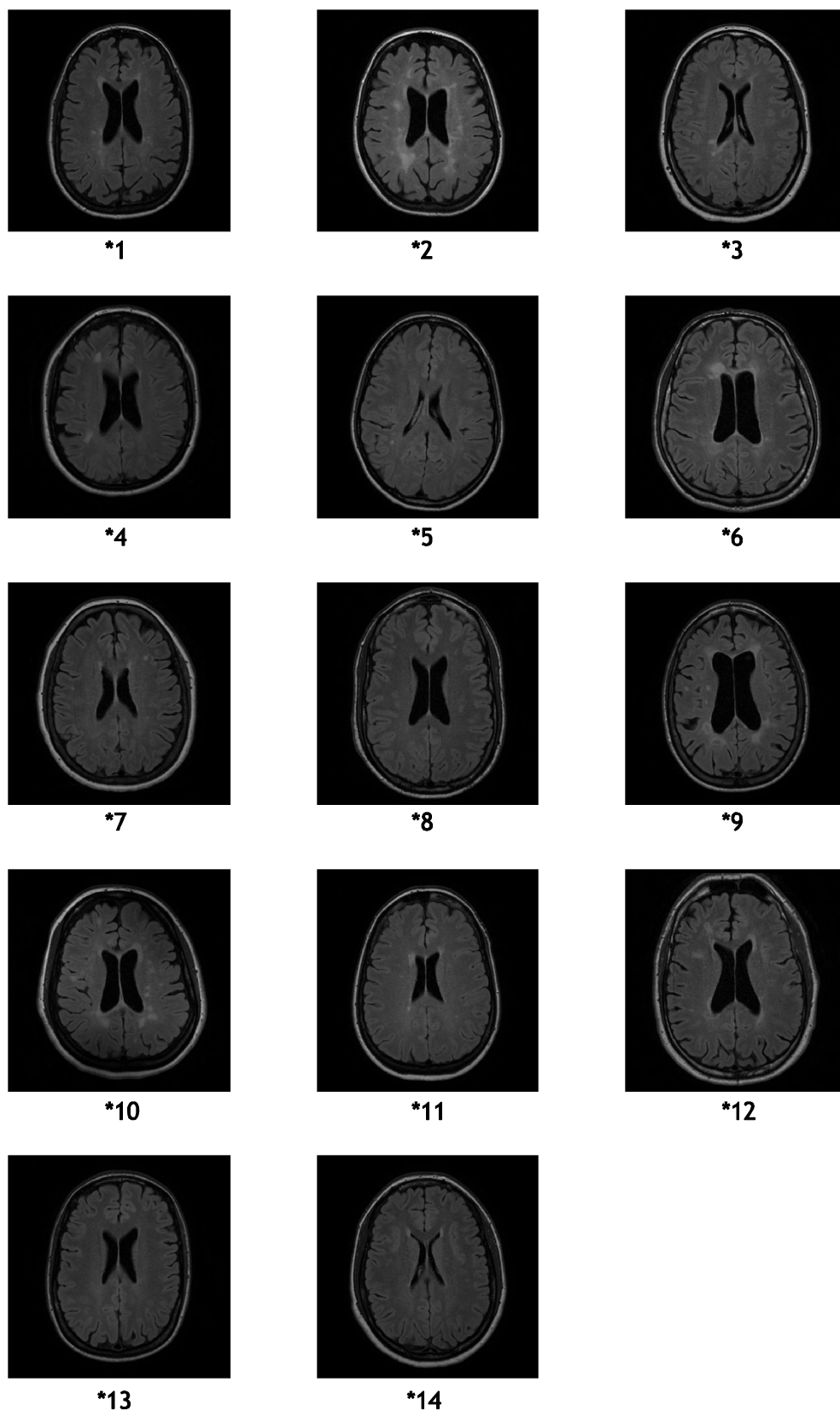


Figura 6.2 - Imagens de teste selecionadas para o estudo experimental.

6.2.2 - Formato de Imagens NIfTI

O formato de dados NIfTI - *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* é um formato de dados criado no início de 2000 por um grupo de trabalho do *National Institutes of Health* com a intenção de criar um formato para neuroimagem mantendo as vantagens do formato *Analyze*, melhorando os seus pontos fracos. Corresponde a um dos 4 formatos de ficheiros mais utilizados em imagiologia médica (*Analyze*, *Dicom*, *Minc* e NIfTI), (Data Format Working Group, 2017).

O principal problema deparado com o formato *Analyze* prendeu-se com a falta de informação adequada sobre a orientação do volume da imagem no espaço, de modo que os dados armazenados não poderiam ser inequivocamente interpretados. Assim, o NIfTI permite armazenar novas informações como a orientação da imagem com a intenção de evitar a ambiguidade entre os lados esquerdo e direito no estudo do cérebro e inclui suporte para tipos de dados como *unsigned* 16-bit. Embora o formato também permita o armazenamento dos dados de cabeçalho e *pixel* em arquivos separados, as imagens são normalmente guardadas como um único arquivo ".nii" no qual estes dados são combinados. O cabeçalho tem um tamanho de 348 bytes no caso do armazenamento de dados ".hdr" e ".img" e um tamanho de 352 bytes no caso de um único arquivo ".nii" com a presença de quatro bytes adicionais, para que o tamanho seja um múltiplo de 16 e fornecer uma maneira de armazenar metadados adicionais, caso em que esses 4 bytes são diferentes de zero (Patel et al., 2010).

O formato NIfTI substituiu rapidamente o formato anterior para estudo de neuroimagens, sendo adotado como o formato padrão por alguns dos *softwares* de domínio público mais utilizados, como FSL, SPM e AFNI e devido ao facto de ser suportado por vários programas de análise de imagem tais como os recursos utilizados neste projeto, *ImageJ* e *MIPAV*. Para mais informações sobre este formato de ficheiro queira por favor consultar a página NIfTI (Data Format Working Group, 2017).

6.3 - Pré-Processamento de Imagem

As etapas de pré-processamento revelam-se como fundamentais para uma melhor análise da imagem em estudo e consequentemente na sua segmentação. Nos pontos seguintes, são apresentados os resultados obtidos após o processamento de imagens de RM pelos algoritmos descritos no capítulo anterior.

Antes de realizar a implementação dos algoritmos e a avaliação dos resultados foi necessário preparar e estudar as características das imagens em estudo. Inicialmente, foram analisadas as imagens em formato NIFTI no *software* *MIPAV* e *ImageJ* para avaliação das suas propriedades e características. Dado este ser um formato de imagem com características especiais, foi necessário uma implementação mais complexa para a sua manipulação através da ferramenta *MATLAB*. Através da mesma, foram extraídos os cortes centrais da sequência FLAIR para o estudo dos pacientes. De seguida, esses ficheiros foram guardados em formato ".tif" para uma implementação mais prática. Devido ao facto das imagens cedidas se encontrarem na posição contrária à estipulada na prática clínica, foi ainda necessário rodar as imagens para que ficassem ajustadas e alinhadas e converter a imagem para formato inteiro 16-bit sem sinal com auxílio do *ImageJ*.

6.3.1 - Suavização e Remoção de Ruído

Para suavização das imagens e remoção de ruído foram aplicados diversos filtros com diferentes propriedades. Foram realizados dois testes de modo a avaliar o comportamento dos filtros de média, mediana, Gaussiano, *Perona & Malik* e de *Wiener*. Para avaliar estes algoritmos foram utilizadas as métricas de qualidade: índice de similaridade estrutural (SSIM), relação sinal-ruído (SNR), relação sinal-ruído de pico (PSNR), fidelidade de informação visual (VIF), índice de qualidade universal (UQI) e erro absoluto médio (MAE), que estão descritas na secção 4.5.

Após as alterações descritas anteriormente para manipulação das imagens da base de dados, foram utilizadas as imagens originais da base de dados, ou seja, sem qualquer aplicação de melhoramento ou algoritmo. A cada imagem foram aplicados os cinco filtros expostos anteriormente, com os parâmetros descritos na Tabela 6.3.

Tabela 6.3 - Parâmetros utilizados para aplicação dos filtros e observações.

Filtro	Função/Parâmetros	Observações
Filtro de Média	- Função <i>fspecial</i> ; - Dimensão de janela 4x4.	Distorção, perda de nitidez e de informação;
Filtro de Mediana	- Função <i>medfilt2</i> ; - Dimensão de janela 3x3	Remoção de pontos ou linhas isoladas, preservação da resolução espacial;
Filtro Gaussiano	- Função <i>fspecial</i> ; - Dimensão de janela 3x3; - Sigma igual a 6.	Preservação dos contornos;
Filtro <i>Perona & Malik</i>	- Função <i>anisodiff2D</i> ; - 6 iterações; - Constante de integração de 3/44; - Módulo de gradiente de 70;	Preservação dos contornos e nitidez;
Filtro de <i>Wiener</i>	- Função <i>wiener2</i> ; - Dimensão de janela 3x3	Perda mínima de informação.

A Figura 6.3 mostra os resultados obtidos para cada filtro na imagem test01_02_flair0042 de acordo com os parâmetros descritos anteriormente.

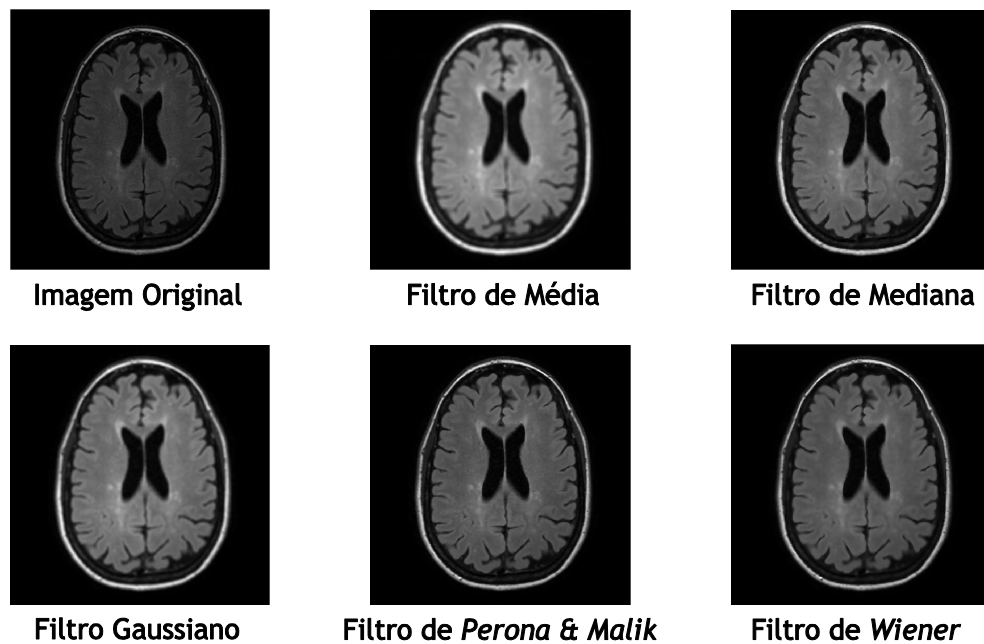


Figura 6.3 - Resultados da aplicação dos filtros de média, mediana, Gaussiano, *Perona & Malik* e *Wiener* à imagem (*1).

O gráfico apresentado na Figura 6.4 complementa estatisticamente a análise visual das imagens totais suavizadas apresentadas na Figura 6.3.

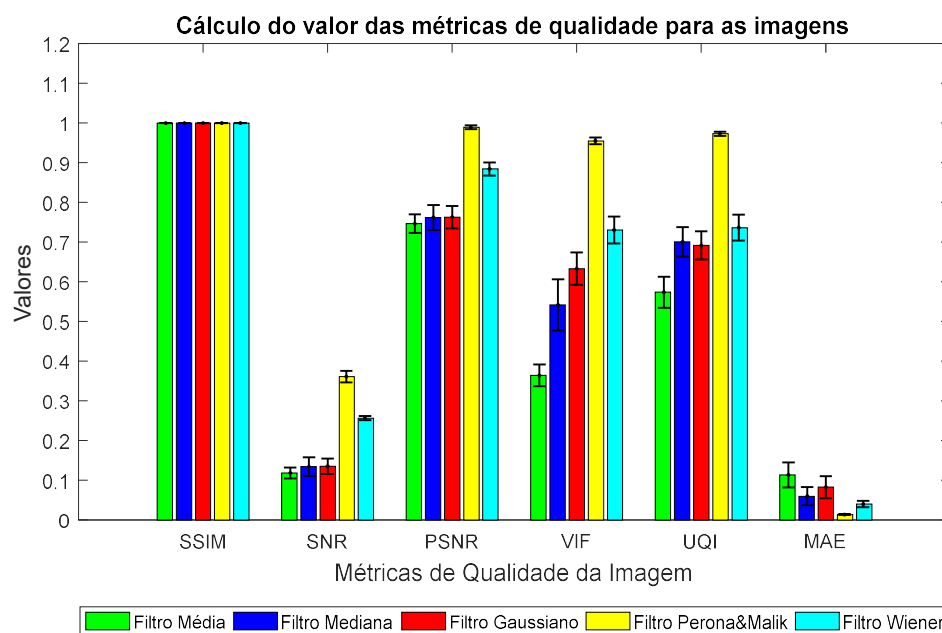


Figura 6.4 - Valores obtidos para as métricas SSIM, SNR, PSNR, VIF, UQI e MAE para as imagens da base de dados suavizadas pelos filtros em comparação.

Os dados no gráfico indicam que o filtro *Perona & Malik* é o que revela melhores resultados, seguindo-se o filtro de *Weiner*. Observa-se que o filtro de *Perona & Malik* apresenta o erro mais baixo (MAE) comparativamente aos restantes filtros e o valor mais elevado da métrica PSNR com 0,989 e consequentemente de SNR (0,361). Através da aplicação deste filtro, verificou-se que as estruturas e as bordas foram mais claramente preservadas, como evidenciado pelo valor obtido para a métrica

SSIM, apresentando o melhor valor de similaridade estrutural igual a 1. As métricas UQI e VIF também apresentaram valores elevados para este método, indicando uma boa qualidade visual da imagem suavizada. O filtro de *Wiener* revelou-se como o segundo melhor filtro para suavização das imagens estudadas, produzindo imagens suavizadas com boa qualidade, como pode ser confirmado a partir dos valores obtidos para as métricas de qualidade de imagem utilizadas. Para a métrica SSIM obteve também o valor máximo, para a métrica SNR o valor de 0,256, PSNR igual a 0,884, para a métrica VIF o valor de 0,730, UQI igual a 0,736 e MAE o valor de 0,039. O filtro de média foi o que apresentou piores resultados, revelando um erro absoluto médio de 0,113 bastante elevado comparativamente aos restantes filtros analisados e uma pior qualidade visual da imagem, com valores bastante baixos para as métricas VIF e UQI.

De modo a confirmar a veracidade dos resultados obtidos, foi realizado um segundo teste com base na avaliação dos filtros após adição de ruído artificial Gaussiano às imagens originais. Tal como documentado na literatura, o ruído Gaussiano é o tipo de ruído mais presente nas imagens de ressonância magnética. As imagens originais foram degradadas com ruído Gaussiano com média de 0 e variância igual a 0,002.

A Figura 6.5 mostra a aplicação de ruído Gaussiano à imagem test01_02_flair0042, à esquerda observa-se a imagem original e à direita a imagem após adição de ruído Gaussiano com variância igual a 0,002.

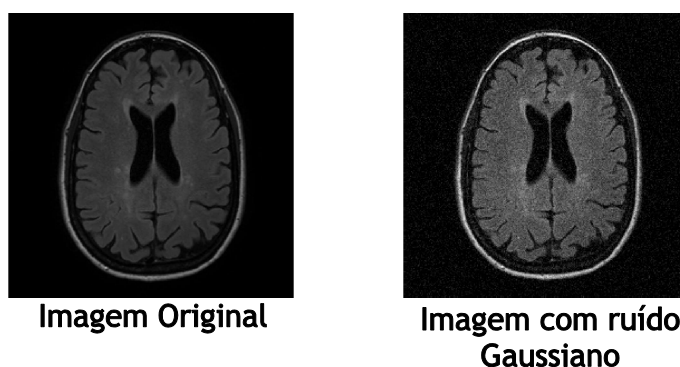


Figura 6.5 - Exemplo de aplicação de ruído Gaussiano artificial à imagem original (imagem *1).

Os resultados obtidos para as métricas em estudo após a aplicação dos filtros em comparação às imagens da base de dados com degradação por adição de ruído Gaussiano encontram-se presentes no gráfico da Figura 6.6.

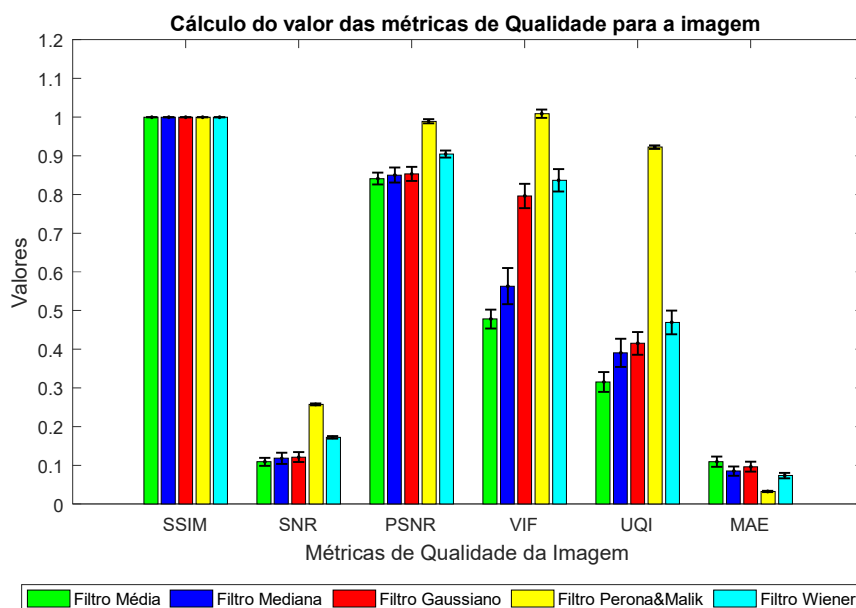


Figura 6.6 - Valores obtidos para as métricas SSIM, SNR, PSNR, VIF, UQI e MAE para as imagens da base de dados corrompidas com ruído Gaussiano artificial suavizadas pelos filtros em comparação.

Os dados do gráfico confirmam que o filtro que permite uma melhor suavização das imagens é o filtro *Perona & Malik*, este filtro apresenta uma grande capacidade de retenção de ruído Gaussiano uma vez que apresenta uma grande capacidade de difusão anisotrópica e filtra a imagem através de um filtro Gaussiano. Observa-se ainda que o filtro de *Wiener*, quando aplicado à imagem degradada com ruído Gaussiano continua a obter bons resultados, no entanto possui menor capacidade para esta situação. Pelo contrário, o filtro Gaussiano apresenta melhores resultados para este caso, uma vez que nas suas características possui uma maior capacidade para filtrar ruído Gaussiano, destacando-se dos filtros mais comuns, o filtro de média e o filtro de mediana.

Através da aplicação dos filtros para suavização e remoção de ruído, observa-se que o filtro *Perona & Malik* é o que fornece melhores resultados e o mais indicado para a base de dados em estudo.

6.3.2 - Extração de Estruturas Não-Cerebrais

Para realizar a etapa de remoção dos tecidos não cerebrais foram aplicados diversos algoritmos propostos na literatura, manuais, semi-automático e automáticos. Foram analisados 4 algoritmos automáticos, algoritmo BET, BSE, SPECTRE, e foi ainda proposta uma outra abordagem totalmente definida neste estudo. Os algoritmos BET, BSE e SPECTRE foram implementados através do *software MIPAV* e o algoritmo proposto implementado em MATLAB. Foi pedido a dois especialistas que realizassem a delimitação manual do contorno do crânio através do *software MIPAV* para comparação do estudo. Para aplicação do algoritmo semi-automático, através da mesma ferramenta, foi aplicada a segmentação definindo o *threshold* com base no método de *Otsu*. Posteriormente, o utilizador ajustou a segmentação através da ferramenta *multi-threshold* de modo a obter a maior aproximação aos critérios definidos pelo utilizador.

Estes algoritmos foram comparados estatisticamente através das métricas de qualidade da imagem, índice de similaridade estrutural (SSIM), erro absoluto médio (MAE), relação sinal-ruído

(SNR), relação sinal-ruído de pico (PSNR), coeficiente de *Dice* e tempo de processamento do algoritmo.

As delimitações manuais foram realizadas pelos dois especialistas já referidos através do *software* MIPAV de modo a obter o contorno do cérebro o mais aproximado possível de acordo com o conhecimento anatômico existente e a experiência clínica. O especialista #1 possui 10 anos de experiência em delimitação de lesões, enquanto o especialista #2 tem 15 anos de experiência em segmentação manual de lesões e 10 anos de experiência em análise de imagens de RM.

No algoritmo semi-automático foi aplicada a segmentação através da manipulação de um *threshold* ótimo definido pelo método de *Otsu*. Após a aplicação totalmente automática deste método, foi realizado um ajuste manual do *threshold* com base na experiência e capacidade visual. Deste modo, o algoritmo foi segmentado através do método automático e complementado com o conhecimento do especialista.

Para aplicação do algoritmo BET no trabalho experimental, foram definidas 1000 iterações, profundidade máxima de 5, fator de influência da imagem igual a 0,10 e rigidez da malha de 0,15. A malha foi construída usando o centro de volume de massa, sem que as posições iniciais X,Y ou Z da malha fossem especificadas. Os parâmetros que resultaram na melhor foram selecionados e aplicados a todos os volumes do respectivo conjunto de dados.

Para aplicação do algoritmo BSE, na etapa de filtragem foram definidas 3 iterações e um desvio padrão Gaussiano correspondente a 0,5, na etapa de detecção de orlas foi definido um tamanho de *kernel* de 0,62 e no processo de erosão/dilatação foram utilizadas 2 iterações, por fim foi aplicada a etapa de fecho com um tamanho do *kernel* de 5,96. O parâmetro de tamanho de núcleo de detecção de borda é especialmente sensível a variações.

No algoritmo SPECTRE foram realizadas 2 iterações e inicializada a distância inicial de erosão com valor de 5 que permite fazer a erosão da máscara inicial, definido o limiar de probabilidade inicial de 0,35, o limiar de probabilidade mínimo de 0,1, o limiar de fundo de 0,0010% e o parâmetro de suavização de 0,02. Foi ainda definida a função trilinear para a interpolação de saída e para a interpolação de registo e a função de custo de taxa de correlação.

O novo algoritmo proposto desenvolvido em MATLAB teve como base a aplicação de várias operações morfológicas. O histograma foi aplicado às imagens em escala de cinza e o *threshold* ótimo definido a 20. A operação morfológica *bwareafilt* foi aplicada com um tamanho de 2 e a operação de abertura com elemento estruturante 5x5 e conectividade de 10 *pixels*. A operação *imfill* foi utilizada com a função “holes” para preenchimento dos buracos presentes nas imagens e a função *imdilate* com elemento estruturante 5x5.

A Figura 6.7 mostra os resultados obtidos para as delimitações manuais realizadas pelos especialistas (M1 e M2), aplicação do algoritmo semi-automático e dos algoritmos automáticos BET, BSE, SPECTRE e o algoritmo proposto de acordo com os parâmetros descritos anteriormente.

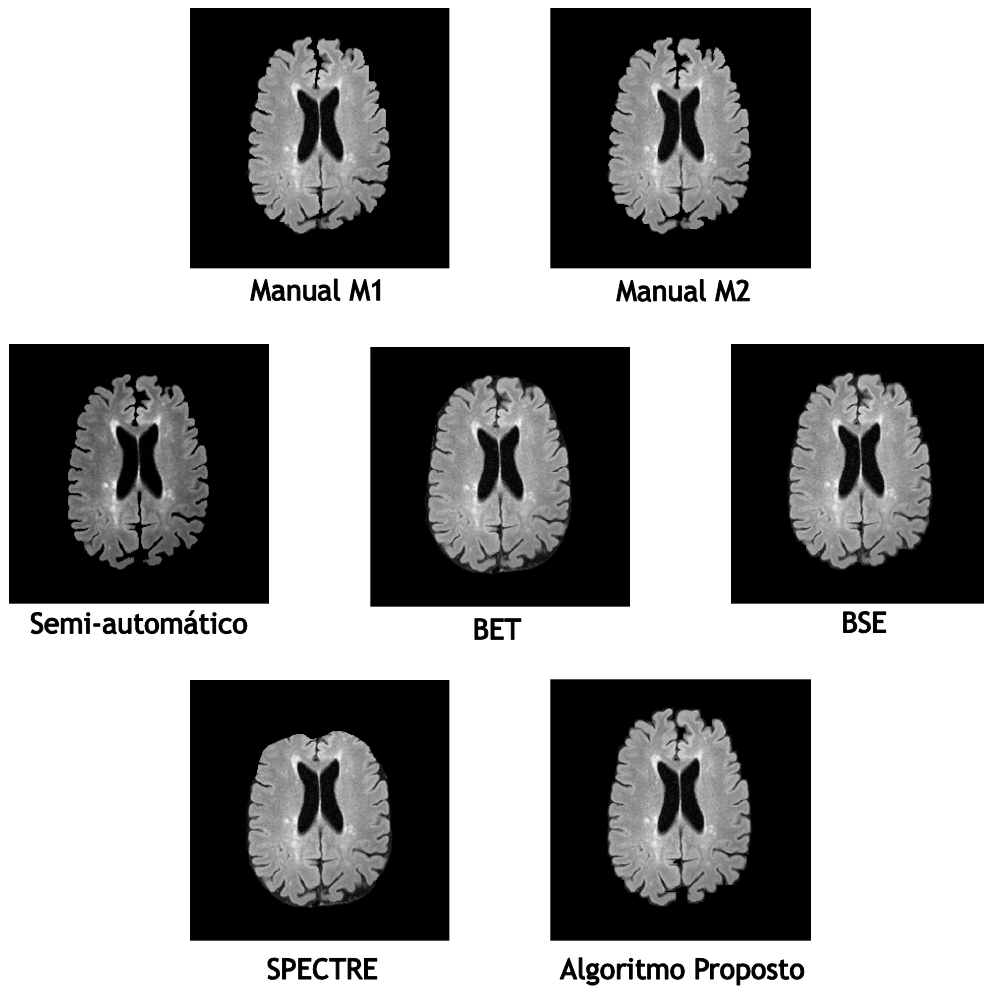


Figura 6.7 - Exemplo de aplicação dos algoritmos de remoção do crânio (imagem *1).

A Tabela 6.3 complementa estatisticamente a análise visual da implementação dos diferentes algoritmos de remoção do crânio às imagens, demonstrando a performance obtida através da média e desvio padrão (DP) para cada algoritmo em comparação com a delimitação manual realizadas pelos dois especialistas (delimitação manual M1 e M2). Para análise dos algoritmos foram analisadas as métricas índice de similaridade estrutural (SSIM), erro absoluto médio (MAE), coeficiente de *Dice* (*overlap*), relação sinal-ruído (SNR), relação sinal-ruído de pico (PSNR) e o tempo de processamento da implementação de cada algoritmo. As métricas estudadas encontram-se descritas na secção 4.5.

O coeficiente *Dice* é avaliado num intervalo de $[0,1]$, em que 1 corresponde a concordância perfeita entre o algoritmo estudado e o algoritmo manual, enquanto que o valor de 0 representa total discórdia entre os dois. A SSIM também tem um intervalo de $[0,1]$, em que 1 significa que o algoritmo contém completamente o resultado do avaliador e o valor de 0 implica que o algoritmo falhou em qualquer parte do resultado do avaliador, não conseguindo identificar alguma parte da imagem corretamente. A proximidade deste valor a 1 indica que os algoritmos estudados contém quase completamente a máscara do avaliador humano.

Tabela 6.4 - Comparação dos algoritmos de remoção do crânio com as delimitações manuais realizadas pelos dois especialistas (M1 e M2), os resultados são apresentados com base na média e desvio padrão (DP) de todas as imagens da base de dados.

Algoritmo	SSIM (DP)	MAE (DP)	Coefficiente de Dice (DP)	SNR (DP)	PSNR (DP)	Tempo
M1	0,859 ($\pm 0,053$)	0,077 ($\pm 0,032$)	0,964 ($\pm 0,006$)	6,503 ($\pm 2,526$)	18,242 ($\pm 4,423$)	11 s
M2	0,859 ($\pm 0,054$)	0,077 ($\pm 0,028$)	0,965 ($\pm 0,006$)	6,528 ($\pm 2,578$)	18,268 ($\pm 4,472$)	
M1	0,920 ($\pm 0,075$)	0,022 ($\pm 0,022$)	0,937 ($\pm 0,072$)	12,541 ($\pm 4,520$)	28,633 ($\pm 6,147$)	20 s
M2	0,920 ($\pm 0,075$)	0,022 ($\pm 0,022$)	0,937 ($\pm 0,072$)	12,535 ($\pm 4,456$)	28,627 ($\pm 6,074$)	
M1	0,908 ($\pm 0,041$)	0,032 ($\pm 0,027$)	0,929 ($\pm 0,017$)	9,384 ($\pm 2,738$)	24,917 ($\pm 4,693$)	9 min
M2	0,910 ($\pm 0,041$)	0,031 ($\pm 0,026$)	0,929 ($\pm 0,016$)	9,407 ($\pm 2,696$)	24,941 ($\pm 4,646$)	
M1	0,958 ($\pm 0,015$)	0,004 ($\pm 0,002$)	0,951 ($\pm 0,011$)	15,962 ($\pm 2,936$)	33,449 ($\pm 3,618$)	9 s
M2	0,959 ($\pm 0,015$)	0,003 ($\pm 0,002$)	0,952 ($\pm 0,011$)	16,035 ($\pm 2,937$)	33,522 ($\pm 3,600$)	
M1	0,859 ($\pm 0,053$)	0,076 ($\pm 0,030$)	0,974 ($\pm 0,013$)	6,443 ($\pm 2,552$)	18,159 ($\pm 4,406$)	4 min
M2	0,860 ($\pm 0,054$)	0,076 ($\pm 0,030$)	0,974 ($\pm 0,011$)	6,472 ($\pm 2,611$)	18,188 ($\pm 4,464$)	

Através da tabela anterior comprova-se que os algoritmos automáticos são na maioria mais eficazes que o algoritmo semi-automático, com exceção para o algoritmo BSE que apresenta valores bastante próximos do algoritmo semi-automático. Numa análise geral, verifica-se que algoritmo proposto e o algoritmo BET são os que apresentam os melhores resultados. Comparativamente às duas delimitações manuais, verifica-se que a delimitação M2 obtém significativamente melhores resultados que a delimitação M1. Da análise dos resultados, observa-se que para todas as métricas, o algoritmo BSE e o algoritmo semi-automático apresentam resultados bastante próximos. Verifica-se que o SSIM é mais elevado para o algoritmo proposto com 0,958 para M1 e 0,959 para M2, seguida pelo algoritmo BET e SPECTRE. Consequentemente, a métrica MAE possui a mesma concordância, demonstrando uma menor taxa de erro no algoritmo proposto com 4% e 3% respetivamente. Relativamente ao coeficiente de Dice, observa-se que o caso em que as duas imagens são mais semelhantes se verifica no algoritmo semi-automático. No entanto, o algoritmo SPECTRE é o que possui maior diferença nas segmentações, possuindo um menor coeficiente de Dice, comprovada também pela análise visual das imagens apresentadas. Também o algoritmo proposto descreve o valor mais elevado das taxas de SNR e PSNR, seguindo-se pelos algoritmos BET e SPECTRE.

Quanto ao tempo de processamento, o algoritmo proposto, o algoritmo BSE e o algoritmo BET são os que possuem um menor valor destacando-se dos restantes. Contrariamente, a aplicação do algoritmo SPECTRE é bastante demorada.

Conclui-se que o algoritmo proposto é o que apresenta melhores resultados, comprovados pelo elevado SSIM e coeficiente de Dice e pela baixa taxa de MAE. Assumindo também o maior valor de relação sinal-ruído, permite confirmar que este é o algoritmo mais eficaz para a remoção de tecidos não cerebrais. Aliado aos valores estabelecidos, acresce o facto de possuir o tempo de processamento mais baixo.

A Tabela 6.5 demonstra a performance obtida através da média e desvio padrão (DP) para cada algoritmo estudado em comparação com o algoritmo semi-automático.

Tabela 6.5 - Comparação dos algoritmos de remoção do crânio com o algoritmo semi-automático, os resultados são apresentados com base na média e desvio padrão (DP) de todas as imagens da base de dados.

Algoritmo	SSIM (DP)	MAE (DP)	Coefficiente de Dice (DP)	SNR (DP)	PSNR (DP)	Tempo
BSE	0,950 ($\pm 0,039$)	0,019 ($\pm 0,028$)	0,958 ($\pm 0,020$)	18,744 ($\pm 6,308$)	30,447 ($\pm 6,752$)	11 s
BET	0,855 ($\pm 0,095$)	0,064 ($\pm 0,035$)	0,928 ($\pm 0,074$)	8,042 ($\pm 4,749$)	20,125 ($\pm 6,299$)	20 s
SPECTRE	0,875 ($\pm 0,055$)	0,061 ($\pm 0,030$)	0,920 ($\pm 0,021$)	7,202 ($\pm 3,610$)	18,793 ($\pm 5,406$)	9 min
Algoritmo Proposto	0,857 ($\pm 0,059$)	0,073 ($\pm 0,031$)	0,942 ($\pm 0,018$)	6,718 ($\pm 1,869$)	19,344 ($\pm 4,615$)	9 s

Através dos resultados indicados na Tabela 6.5, verifica-se que o algoritmo BSE é o que se aproxima mais do algoritmo semi-automático, possuindo um índice de similaridade estrutural e coeficiente de *Dice* muito próximos de 1 e um baixo MAE. Também comprovado com as maiores taxas de SNR e PSNR. O método semi-automático, uma vez que recorre a um método automático para remoção do crânio e ajuste manual pelo operador, aproxima-se dos algoritmos automáticos, apresentando valores significativamente mais baixos que os obtidos quando comparado com as delimitações manuais M1 e M2. No entanto, estes valores diferem de algoritmo para algoritmo, uma vez que têm diferentes execuções. Os resultados permitem-nos concluir que o algoritmo BSE, por realizar a remoção do crânio com base na filtragem de difusão anisotrópica em contornos através de várias manipulações na imagem é bastante semelhante ao método de *Otsu*, método utilizado no algoritmo semi-automático, uma vez que este também se baseia nos mesmos princípios.

Dos valores das tabelas anteriores, verificou-se que o algoritmo proposto e o algoritmo BET são os que apresentavam melhores resultados para as imagens analisadas e que o algoritmo semi-automático não é satisfatório para a remoção do crânio, uma vez que apresenta valores mais baixos para as métricas estudadas. Este facto foi confirmado pela comparação dos mesmos com o algoritmo semi-automático, apresentando similarmente os menores valores. Assim, confirma-se que o uso de métodos automáticos para este estudo se revela mais vantajoso do que o uso de algoritmos semi-automáticos.

6.3.3 - Correção Gama

Após a remoção do crânio, foi aplicado o algoritmo de correção gama às imagens de modo a ajustar o brilho de cada imagem de acordo com a luminosidade pretendida para que não ficassem muito esbranquiçadas nem muito escuras. Como o objetivo do trabalho consiste na identificação das lesões representadas nas imagens pela cor mais intensa, mais branca, utilizou-se o valor de gama superior a 1 tornando a imagem mais escura e as lesões mais perceptíveis. Com a aplicação da correção gama às imagens, estas ficaram com melhor qualidade e evidência das lesões, tornando-se bastante útil para o melhoramento da imagem e etapas seguintes.

A Figura 6.8 demonstra a aplicação deste algoritmo com um valor de gama igual a 1.7.

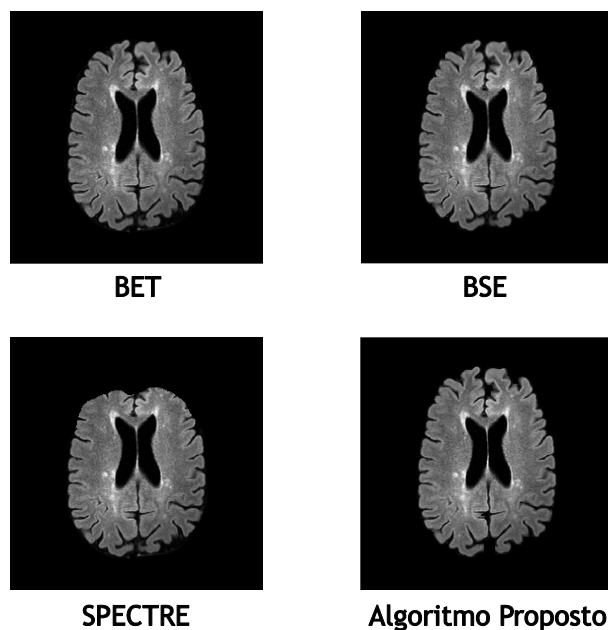


Figura 6.8 - Exemplo de aplicação do algoritmo de correção gama (imagem *1).

6.3.4 - Normalização de Intensidade

A operação final de pré-processamento aplicada a todas as imagens foi a normalização de intensidades. Esta é uma importante etapa de pré-processamento para a aplicação da rede neuronal em estudo quando as imagens de entrada possuem diferentes gamas de intensidade. Esta etapa torna-se necessária para a etapa de segmentação, uma vez que os seus valores são utilizados para prever as lesões de acordo com a intensidade e de modo a apresentar um único limiar constante para todas as imagens.

A normalização foi realizada através do histograma das imagens em que cada imagem de cada caso corresponde à imagem de um único caso de referência. Através deste algoritmo foi realizado um ajuste dos valores observados sendo fixados o valor máximo e mínimo e os valores de intensidade redimensionados para o intervalo entre [0, 255].

6.4 - Segmentação de Imagem

Após a aplicação de diversos algoritmos na etapa de pré-processamento de modo a melhorar a qualidade das imagens e a visualização das lesões, foram estudados e analisados diversos algoritmos de segmentação.

Devido ao facto das abordagens baseadas em *Deep Learning* serem das mais recentes e promissoras na área de processamento e análise de imagem e também devido ao facto de na literatura serem ainda pouco discutidas, decidiu-se identificar as lesões através destas técnicas. Assim, em contrapartida com as técnicas mais usuais, neste trabalho analisou-se a aplicação das redes neuronais para deteção das lesões de esclerose múltipla através das imagens de ressonância magnética.

De modo a treinar a rede, foram dadas como entrada da rede as 5 imagens de treino disponibilizadas pelo *ISBI 2015 Challenge*. Como alvo do treino foram introduzidas as 5 máscaras de

lesões correspondentes às imagens de treino, também estas disponíveis na base de dados. Através das características aprendidas pela rede, foi possível posteriormente estimar as máscaras correspondentes às imagens de teste. Para treino da rede, foram ainda selecionados diversos parâmetros e particularidades de cada tipo de rede, de modo a avaliar qual a mais adequada para o problema em questão.

Antes de realizar estas aplicações à rede, foi pedido aos 2 especialistas uma análise detalhada das lesões, ou seja, uma etiquetagem do que estes considerariam como lesão. A delineação manual por parte dos especialistas foi realizada com recurso ao *software* ITK-SNAP. Ambos discutiram e analisaram quais as supostas lesões presentes em cada imagem FLAIR. No caso de lesões suspeitas foi feita uma leitura cruzada com as sequências ponderadas em T2-w e DP-w. Na análise realizada foi tido em conta a forma das lesões, uma vez que estas possuem uma forma aproximadamente ovoide e foram excluídos os reforços periventriculares, dado tratarem-se de potenciais locais de lesão, mas sem forma definida e com menor intensidade. Apesar de dentro dos ventrículos periventriculares existirem regiões com grandes intensidades, estas não são consideradas uma vez que correspondem a plexos coróides que são responsáveis pela produção de líquido cefalorraquidiano, daí serem brilhantes nas imagens.

Para implementação das redes e otimização dos melhores parâmetros, foram estudadas diversas topologias de redes. Através das características das mesmas, foi tido em conta o número de neurónios da camada oculta, a função de ativação, o algoritmo de treino, os critérios de paragem do treino, tais como o número de iterações, erro quadrático médio, tempo, *performance*, validação e tamanho do passo. As arquiteturas das redes utilizadas neste estudo, rede *feed-forward* com algoritmo de aprendizagem de *back-propagation*, rede *Elman* e rede *Jordan*, geradas pela ferramenta *nntool* encontram-se presentes na Figura 6.9.

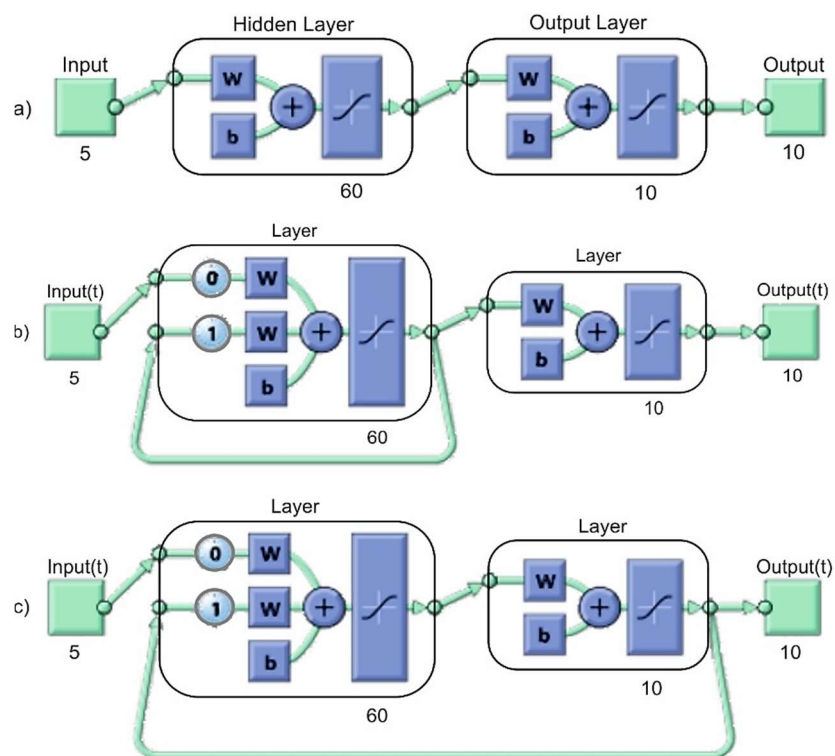


Figura 6.9 - Arquitetura das redes: a) *feed-forward* com *back propagation*, b) rede *Elman* e c) rede *Jordan*.

Após vários testes, foi implementada para este estudo uma rede neuronal *Elman* com quatro camadas, uma camada de entrada, uma camada oculta, uma unidade de contexto e uma camada de saída, onde se obtiveram as melhores previsões dos parâmetros. Foi utilizada a função de ativação ‘tansig’ - *Hyperbolic tangent sigmoid* e o algoritmo de treino ‘*traincgb*’ - *Conjugate gradient backpropagation with Powell-Beale restarts*. O treino foi concluído após a precisão saturada no número de validações que totalizou 50 validações. O tempo médio de previsão da rede num corte de imagem foi de 2 minutos e 39 segundos.

Durante as sucessivas vezes que a rede foi treinada, além de se ajustar os vários parâmetros com ela relacionados, modificou-se também o número de neurónios da camada oculta. Com o intuito da rede poder aprender a segmentar com base nas distribuições dos *pixels* das imagens de entrada, foi aumentado o número de neurónios da camada oculta, utilizando o valor de 60 neurónios.

As redes *feed-forward* e *Jordan* foram excluídas uma vez que apresentavam resultados menos precisos. Apesar das características das diversas redes serem variáveis, foram analisados e otimizados os melhores parâmetros para cada uma. Concluiu-se que para o problema em estudo, a rede *Elman* era a mais indicada. Uma observação interessante foi a alta estabilidade de resultados para todas as arquiteturas testadas. As redes recorrentes convergiram mais rapidamente do que a rede *feed-forward*, no entanto, a rede *Jordan* foi mais sensível a mudanças de aprendizagem e taxas de impulso. Comparativamente à rede *feed-forward* e à rede *Elman*, verificou-se que estas se aproximaram bastante, contudo, a rede *feed-forward* apresentou algumas variações e uma aprendizagem menos precisa com perda de muita informação.

A função de ativação foi escolhida devido ao facto de ser uma das mais usuais por introduzir a não-linearidade nos cálculos da rede e ser uma função extremamente simples derivada, tal como exigido numa rede neuronal *feed-forward* de *back propagation* de erros, características tidas em conta no nosso estudo. Também o algoritmo de treino adotado (*traincgb*) foi selecionado tendo em conta o baixo tempo de processamento comparativamente ao treino *Levenberg-Marquardt* (*trainlm*), que se revelou bastante demorado em várias horas de treino, ao treino *resiliente Backpropagation* (*trainrp*) e ao treino *Scaled Conjugate Gradient* (*trainscg*).

Após a obtenção da saída da rede, foram eliminados através de características particulares das lesões alguns pontos que correspondiam regiões demasiado pequenas e falsos positivos na imagem. De acordo com as imagens de RM de doentes com esclerose múltipla, as lesões aparecem híper intensas nas imagens FLAIR e são consideradas lesões quando o seu tamanho é superior a 3 mm, tal como referido na secção 4.4. Foi ainda restrita a existência de pontos identificados entre os ventrículos, uma vez que nesta região não ocorre a formação de lesões, existindo apenas reforço periventricular que nas imagens aparece também com grande intensidade. Esta seleção de região foi realizada de forma aproximada, dado que uma das limitações adjacentes ao uso de técnicas imagiológicas prende-se com a diferença anatómica entre cada paciente e a imagem analisada.

Através da análise visual da saída da rede e a extração de candidatos, podemos complementar que a fase de aplicação da rede determina se a maioria dos *pixels* correspondem a possíveis lesões, mas tem uma quantidade considerável de casos de falsos positivos. Assim, a fase subsequente de extração de candidatos processa uma pequena quantidade de dados e elimina esses casos falsos positivos de modo a obter um resultado real das lesões. Estes resultados encontram-se ilustrados na Figura 6.10, bem como os resultados obtidos pelas delimitações manuais.

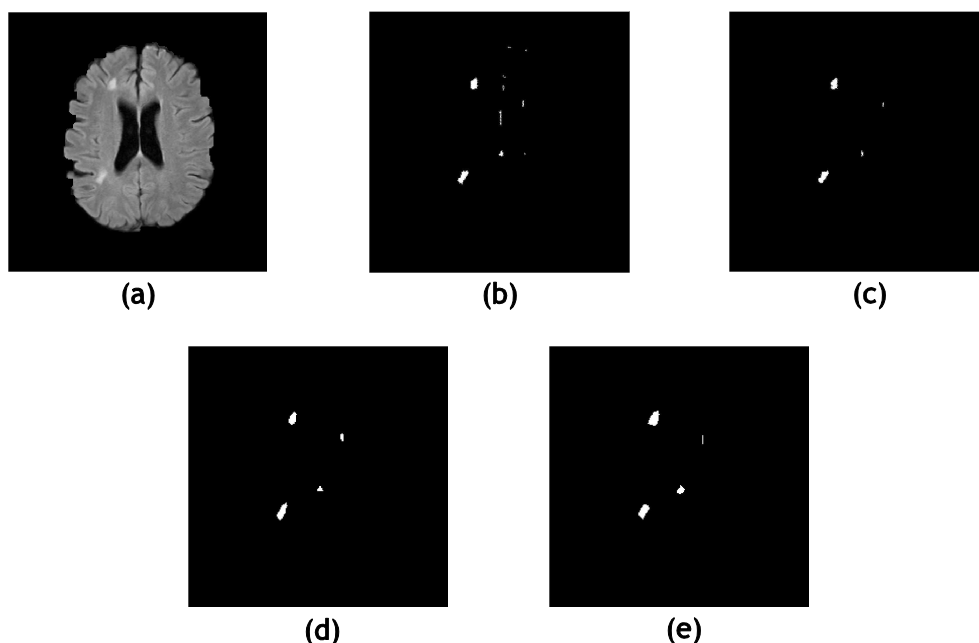


Figura 6.10 - Exemplo de aplicação do algoritmo de segmentação das lesões (imagem *4): a) imagem axial FLAIR; b) saída da rede; c) saída de extração de candidatos; d) delimitação manual M1 e e) delimitação manual M2.

A Tabela 6.6 apresenta os resultados obtidos entre as delimitações manuais M1 e M2 e as segmentações das 14 imagens de teste através das métricas: índice de similaridade estrutural (SSIM), erro absoluto médio (MAE), coeficiente de *Dice*, valor preditivo positivo (PPV), taxa de verdadeiros positivos (TPR), taxa de falsos positivos das lesões (LFPR), taxa de verdadeiros positivos das lesões (LTPR), relação sinal-ruído (SNR) e relação sinal-ruído de pico (PSNR). Os resultados encontram-se normalizados no intervalo de [0, 1] e indicam a média obtida e o desvio padrão para as diferentes métricas.

Tabela 6.6 - Resultados obtidos para a segmentação das lesões em comparação com a identificação manual M1 e M2 realizada pelos especialistas, os resultados são apresentados com base na média e desvio padrão (DP) de todas as imagens da base de dados.

Métricas/Algoritmo	M1	M2
SSIM (DP)	0,9996 ($\pm 0,0004$)	0,9996 ($\pm 0,0004$)
MAE (DP)	0,0038 ($\pm 0,0034$)	0,0038 ($\pm 0,0035$)
(%)	3,8% ($\pm 3,4$)	3,8% ($\pm 3,5$)
Coeficiente de <i>Dice</i> (DP)	0,5760($\pm 0,1929$)	0,5783($\pm 0,1941$)
PPV (DP)	0,9995 ($\pm 0,0006$)	0,9996 ($\pm 0,0005$)
TPR (DP)	0,9976($\pm 0,0032$)	0,9977($\pm 0,0028$)
LFPR (DP)	0,2072($\pm 0,1964$)	0,1095($\pm 0,1329$)
LTPR (DP)	0,6944($\pm 0,1542$)	0,7818($\pm 0,1508$)
SNR (DP)	1,9973 ($\pm 1,1192$)	2,0835($\pm 1,0705$)
PSNR (DP)	122,3038 ($\pm 4,2921$)	122,3250 ($\pm 4,4794$)

Da análise dos resultados obtidos, verifica-se que a segmentação de lesões com auxílio de redes neurais comparativamente às delimitações manuais M1 e M2 são bastante próximos para as duas

máscaras delimitadas. A partir da análise do índice de similaridade estrutural, pode-se constatar que que ambas as máscaras se aproximam bastante dos resultados obtidos automaticamente. Também os valores do Coeficiente de *Dice* sugerem uma boa similaridade entre as imagens, verificando-se que a delimitação M2 reflete um melhor valor. Em relação ao erro absoluto médio, podemos observar que ambas as máscaras em comparação com a segmentação automática apresentam uma taxa de erro de 0,0038 (3,8%) com desvio padrão de 0,0034 e 0,0035, respetivamente. As métricas PPV e TPR aproximam-se do valor ótimo de 1, uma vez que é analisada a generalidade da imagem, incluindo pretos e brancos da imagem binária. Particularizando estas métricas para apenas a área das lesões, verifica-se que a métrica LFPR possui um valor de 0,2072 em M1 e 0,1095 em M2, confirmando melhores resultados em M2. Relativamente aos valores de LTPR, também podemos constatar que M2 apresenta uma taxa mais elevada (0,6944) e consequentemente melhores resultados que M1 (0,7818). Por fim, pela análise da taxa sinal-ruído (SNR) e taxa de sinal-ruído de pico (PSNR) verifica-se que os resultados obtidos em comparação com a delimitação manual M2 são mais elevados que na delimitação M1. Observa-se que quanto mais elevado o valor desta métrica, mais semelhantes são as duas imagens em comparação e menor é o efeito do ruído sobre a deteção.

A Figura 6.11 à esquerda ilustra um gráfico de informação cruzada da taxa de verdadeiros positivos (TPR) versus o valor preditivo positivo (PPV). O ponto desejado que indica uma melhor segmentação é dado neste gráfico pelo canto superior direito, onde $TPR=1$ e $PPV=1$. O especialista M2 é o que se aproxima mais deste ponto, apresentando, no entanto, os especialistas valores muito próximos. A Figura 6.11 à direita representa a informação cruzada da taxa de falsos positivos das lesões (LFPR) e da taxa de verdadeiros positivos das lesões (LTPR). O ponto ótimo neste caso situa-se no canto inferior direito, onde $LFPR=0$ e $LTPR=1$, observando-se que o especialista M2 é o que obtém melhores resultados.

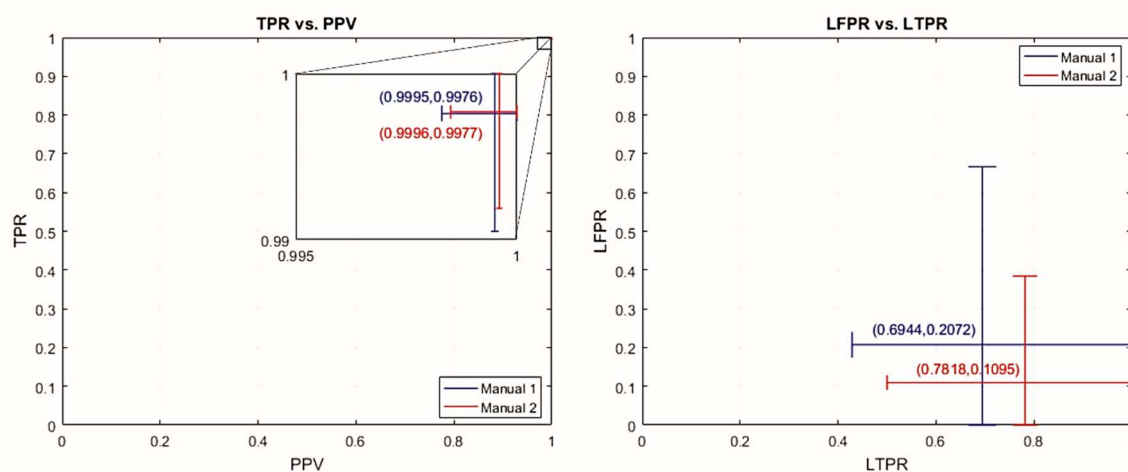


Figura 6.11 - TPR vs. PPV: Intervalo de valores para a taxa de verdadeiros positivos (TPR) e o valor preditivo positivo (PPV) entre a segmentação automática e a delimitação manual M1 (a azul) e M2 (a vermelho); LFPR vs. LTPR: Intervalo de valores para a taxa de verdadeiros positivos das lesões (LTPR) e a taxa de falsos positivos das lesões (LFPR) entre a segmentação automática e a delimitação manual M1 (a azul) e M2 (a vermelho).

Através da análise descrita observa-se que os resultados obtidos são bastante satisfatórios e pertinentes para o objetivo pretendido. Os métodos aplicados às imagens FLAIR sugerem uma boa capacidade de identificação das lesões de esclerose múltipla. Comparando os resultados obtidos com os resultados apresentados no ISBI 2015 *Challenge*, verificou-se que apesar dos trabalhos descritos aplicarem o método à totalidade dos cortes de um dado paciente, os resultados são bastante positivos

e próximos dos atingidos. Apesar de no estudo serem comparados vários algoritmos de acordo com um único consenso geral, não nos foi possível comparar através do mesmo uma vez que este não foi disponibilizado. Ainda assim, os nossos resultados após comparação com as delineações manuais realizadas pelos especialistas apresentam um coeficiente de *Dice* de aproximadamente 0,58. Estes valores sugerem resultados bastante positivos em comparação com os apresentados no *Challenge* que variam entre 0,415 e 0,638. Dadas as diferenças das metodologias adotadas e o reduzido número de imagens analisadas devido ao facto de nos cingirmos apenas aos cortes centrais, conclui-se que estes resultados são aceitáveis. Relativamente às métricas PPV, TPR, LTPR e LFPR, verificam-se melhores resultados que os descritos na maioria dos algoritmos propostos no mesmo, observando-se que M2 opera mais próximo dos pontos ideais desejados. O algoritmo proposto para deteção das lesões apresenta uma elevada sensibilidade, com baixo valor de falsos negativos demonstrado pela métrica TPR e elevada especificidade e precisão comprovadas pelo baixo valor de falsos positivos.

6.5 - Classificação de Lesões

Após a etapa de segmentação foram aplicadas diversas medidas quantitativas para interpretação das informações das imagens resultantes. Assim, foi aplicado um algoritmo para quantificação do número de lesões presentes em cada uma das imagens, bem como extração da área da lesão, área do crânio, área total das lesões e percentagem de lesões presente numa dada imagem.

Foram ainda avaliados os descritores de forma presentes na secção 4.5.2 para análise da forma das lesões e tamanho das mesmas. Os resultados obtidos encontram-se presentes na Tabela 6.7. Para uma melhor interpretação das imagens por parte dos especialistas, foi realizado um algoritmo para diferenciação de três tipos de lesões: lesões determinadas pela rede com um tamanho superior (> 7 mm de diâmetro) ou seja lesões que podem ser confirmadas como lesões certas de esclerose múltipla, lesões determinadas pela rede com diâmetro > 3 mm que possam suscitar alguma dúvida e pequenos pontos rejeitados pelo algoritmo de pós processamento que foi aplicado após a rede, dado se tratar maioritariamente por falsos positivos correspondentes a ruído. Para este algoritmo foi tido em conta a dimensão do *pixel* e as seguintes características:

- $FOV = 212mm \times 212mm$;
- $Matriz = 256 \times 256 \text{ pixels}$;
- $Resolução = 1,2075 \text{ pixels/mm}$;
- $tamanho \text{ do Pixel} = 0,8281 \times 0,8281 \text{ mm}$.

$$\text{área do pixel} = \frac{FOV}{matriz} = \frac{212 \times 212}{256 \times 256} = 0,6858 \text{ mm}^2. \quad (6.1)$$

A Figura 6.12 mostra os resultados obtidos através da etiquetagem das diferentes regiões obtidas a partir da segmentação de acordo com a relevância, lesões a vermelho com tamanho superior a 7 mm de diâmetro, lesões a amarelo com diâmetro entre 3-7 mm e, a verde, regiões rejeitadas pelo algoritmo de pós-processamento e que não correspondem a lesões.

Na Tabela 6.7 encontram-se presentes algumas das características extraídas das lesões segmentadas através do MATLAB e *ImageJ*.

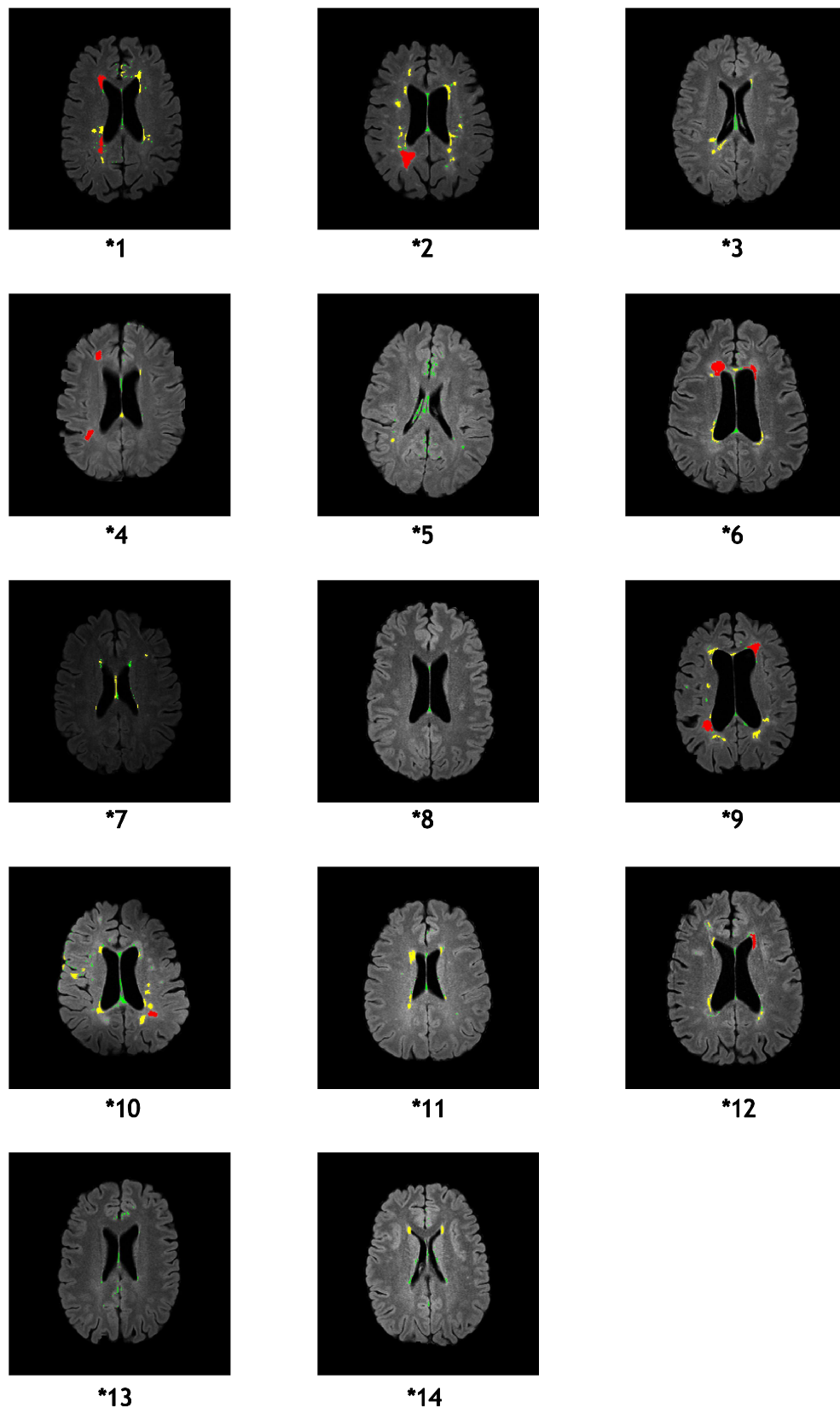


Figura 6.12 - Resultados da classificação de lesões das imagens de teste, lesões superiores a 7 mm de diâmetro (a vermelho), lesões entre 3-7 mm de diâmetro (a amarelo) e regiões rejeitadas (a verde).

Tabela 6.7 - Características das lesões segmentadas.

Imagem	Nº de lesões obtidas	Nº de lesões manual M1 / M2	Área total do cérebro	Área total das lesões	Porcentagem de lesões
*1	13	12 / 10	13827,604	216,025	1,562 %
*2	15	16 / 16	13540,944	318,205	2,350 %
*3	4	6 / 5	14919,384	52,806	0,354 %
*4	4	4 / 4	14556,600	97,383	0,669 %
*5	2	4 / 4	16129,119	13,716	0,085 %
*6	8	8 / 8	17484,242	230,425	1,318 %
*7	2	7 / 6	14358,406	6,172	0,043 %
*8	0	2 / 4	16934,238	0,000	0,000 %
*9	11	8 / 9	13862,580	257,173	1,855 %
*10	13	17 / 15	13671,930	214,651	1,570 %
*11	5	6 / 5	14657,411	62,407	0,426 %
*12	6	7 / 6	16721,642	96,697	0,578 %
*13	0	0 / 0	14339,204	0,000	0,000 %
*14	2	3 / 2	14503,108	36,347	0,251 %

Através dos resultados obtidos, verifica-se que o algoritmo apresentado se aproxima mais da segmentação manual realizada pelo especialista 2. Em 43% das imagens em estudo, o número de lesões obtidas é igual ao número de lesões M2. Verifica-se também que para 35% das imagens de teste, o algoritmo implementado com redes neuronais não atinge os valores pretendidos, apresentando um número inferior de lesões comparativamente às delineações manuais. No caso das imagens *1 e *9, o algoritmo identifica um maior número de lesões do que as que efetivamente os especialistas consideraram. Esta situação pode ser justificada pelo facto das imagens em questão possuírem artefactos de ruído e movimento, que causam uma má interpretação das imagens na fase de pré-processamento e consequentemente na segmentação e classificação de lesões. Também a imagem *8, apesar de à saída da rede identificar possíveis lesões, após a aplicação do algoritmo de pré-processamento essas lesões foram excluídas devido ao facto de se encontrarem na zona central da imagem, entre os ventrículos. Neste caso, o algoritmo aplicado não conseguiu identificar nenhuma das lesões delineadas pelos especialistas.

Na Tabela 6.8 são apresentados os descritores de forma correspondentes às lesões identificadas nas imagens *4 e *6, onde foram reconhecidas 4 e 8 imagens respetivamente.

Tabela 6.8 - Exemplo da aplicação de descritores de forma das lesões segmentadas nas imagens *4 e *6.

	Nº de lesões obtidas	Área da lesão	Circularidade	Taxa de Aspeto	Arredondamento	Solidez
*4	4	47,32	0,610	2,354	0,425	0,789
		39,776	0,748	1,63	0,613	0,866
		6,172	0,606	2,779	0,360	0,857
		4,115	0,458	6,000	0,167	1,000
*6	8	123,442	0,795	1,144	0,874	0,857
		6,172	1,000	1,542	0,648	0,857
		8,229	0,719	2,253	0,444	0,828
		43,205	0,201	1,916	0,522	0,403
		6,172	0,726	2,239	0,447	0,750
		25,374	0,174	3,646	0,274	0,323
		6,858	0,513	3,688	0,271	0,833
		10,973	0,302	3,194	0,313	0,500

Os descritores de forma utilizados são métodos matemáticos que representam a forma do objeto e permitem analisar a forma das lesões. Dado que o número total de lesões identificadas nas imagens é elevado, são apenas apresentados dois exemplos. O valor de circularidade permite observar se a forma da lesão se aproxima de um círculo perfeito, quando o valor é próximo de 1 ou se possui uma forma mais alongada, quando se aproxima de 0. A taxa de aspeto é dada pela razão entre o maior e o menor eixo, quanto maior este valor, mais se aproxima da forma ovoide. Uma vez que as lesões de EM são predominantemente de forma redonda ou ovoide, as medidas de circularidade e taxa de aspeto devem complementar-se de modo a confirmar esse facto. Verifica-se que o valor de circularidade deve ser próximo de 1 de modo a comprovar a circularidade e que quanto maior o valor da taxa de aspeto, maior a diferença entre os eixos e consequentemente mais alongada e ovoide é a lesão. Um valor próximo de 1, indica que a lesão é totalmente circular, com os eixos menor e maior iguais.

Outras métricas podem ser utilizadas para extrair o máximo de informações possíveis das lesões. O arredondamento é dado pelo inverso da taxa de aspeto e a solidez é dada pela razão entre a área do objeto e a sua forma convexa, em que o valor 1 indica uma total correspondência.

6.6 - Considerações Finais

Neste capítulo, abordou-se o problema prático associado a técnicas de processamento e análise de imagem para estudo de imagens de RM de doentes atingidos por esclerose múltipla. Foi apresentada uma análise de diferentes algoritmos para as etapas de pré-processamento, segmentação e classificação. Na etapa de pré-processamento foram tidas em conta 4 etapas importantes, para suavização e remoção de ruído foram aplicados os filtros de média, mediana, Gaussiano, *Perona & Malik* e *Wiener*, para extração de estruturas não-cerebrais foram analisadas as segmentações manuais

realizadas por dois especialistas, um algoritmo semi-automático e os algoritmos automáticos BET, BSE e SPECTRE, bem como um algoritmo proposto para o mesmo efeito. De seguida foi ainda aplicado o algoritmo de correção gama e de normalização de intensidades. Na etapa de segmentação foram testadas diversas tipologias de redes neurais que permitiram obter as máscaras das lesões que posteriormente foram analisadas e interpretadas.

Após a aplicação de diversos algoritmos e análise do desempenho e parâmetros dos mesmos, definiu-se como algoritmo final a aplicação de suavização e remoção de ruído pelo filtro de *Perona & Malik*, seguida por remoção de tecidos não-cerebrais pelo algoritmo desenvolvido com base em operadores morfológicos e correção de brilho e intensidades pelo algoritmo de correção gama com normalização de intensidades. Após o melhoramento das imagens, a aplicação de redes neurais *Elman* foi a que suscitou melhores resultados e por fim a realização de detecção e classificação com base no algoritmo de etiquetagem apresentado. Os resultados obtidos para cada uma das etapas analisadas encontram-se representados esquematicamente na Figura 6.13.

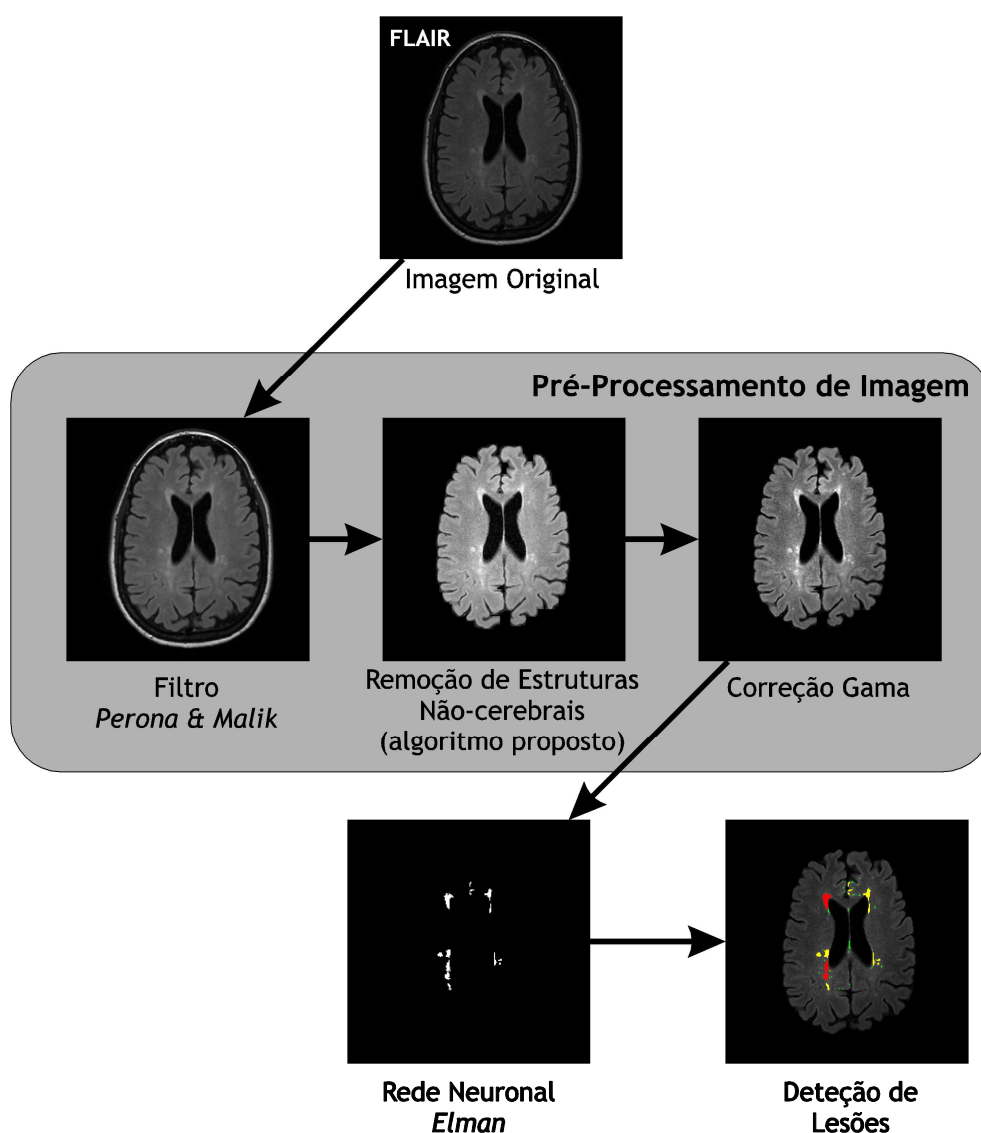


Figura 6.13 - Exemplo de resultados obtidos em cada uma das etapas selecionadas de pré-processamento, segmentação e classificação.

As primeiras observações importantes que se podem retirar deste estudo experimental são o facto da base de dados em análise ser pouco representativa, refletindo-se num baixo número de casos de EM. A base torna-se ainda menos representativa uma vez que no estudo apenas nos cingimos aos cortes centrais da sequência FLAIR. Também o facto de as imagens possuírem muitos artefactos de movimento e ruído, dificultou uma correta aprendizagem da rede e identificação das lesões. No entanto, os resultados apresentados através da aplicação de redes neuronais para segmentação de lesões de EM são bastante satisfatórios e revelam grande adaptação ao problema em estudo.

De destacar que através dos resultados obtidos se obteve uma média de SSIM muito próxima de 1 (0,9996), um erro absoluto médio de 3,8% e um coeficiente de *Dice* de aproximadamente 0,58. Estes resultados são bastante consistentes e próximos dos melhores resultados apresentados no ISBI 2015 *Challenge*. Verifica-se também que a etapa de pré-processamento é fundamental para as etapas subsequentes, uma vez que a entrada da rede na etapa de segmentação é uma imagem melhorada e permite uma aprendizagem mais rigorosa à rede neuronal e consequentemente uma melhor identificação das mascaras de lesões. O algoritmo atinge resultados plausíveis, uma vez que identifica 43% das lesões delineadas pelos especialistas e apenas falha numa das imagens da base de dados.

Relativamente à etapa de classificação, o algoritmo de etiquetagem das diferentes regiões permite uma grande facilidade de análise visual e interpretação aos especialistas. Através das lesões segmentadas, é possível extrair inúmeras características que podem auxiliar os médicos num diagnóstico precoce e adequado através do máximo de informações relevantes.

Ainda que seja difícil considerar o resultado de um algoritmo superior a outro, a sua qualidade é influenciada pela aplicação clínica concreta. Na deteção e análise de lesões de EM, o algoritmo proposto apresentou bons resultados, sendo essencial definir um equilíbrio entre os parâmetros a otimizar.

Capítulo 7

Conclusões e Perspetivas Futuras

7.1 - Conclusões Finais

O tema central desta Dissertação inseriu-se no domínio do processamento e análise de imagem médica, mais especificamente, no estudo de técnicas de pré-processamento, segmentação e classificação para deteção automática de lesões de esclerose múltipla (EM) através de imagens de ressonância magnética (RM). Assim, o principal objetivo desta tese foi o estudo, análise e desenvolvimento de ferramentas computacionais capazes de auxiliar o diagnóstico e atividade clínica de modo a colaborar com os médicos.

Com o presente trabalho foi possível conhecer a problemática que afeta milhões de pessoas no mundo, como esta se caracteriza e manifesta e quais os meios de diagnóstico utilizados. Foram ainda adquiridos conceitos fundamentais à temática proposta, adjacentes à doença de esclerose múltipla, à técnica de ressonância magnética e às principais etapas de processamento e análise de imagem.

A abordagem seguida impôs o contacto com várias áreas, nomeadamente de Imagiologia, Neurorradiologia e Engenharia e necessitou da colaboração e disponibilidade de vários profissionais e investigadores. Ao longo do estudo foram utilizados recursos publicamente disponíveis e vários ensaios sustentados pela revisão bibliográfica realizada, considerando os objetivos inicialmente definidos. No final de cada capítulo foram expostas as considerações finais, realçando os pontos essenciais deste trabalho bem como as temáticas subjacentes. De seguida, apresentam-se as conclusões finais do trabalho desenvolvido e que assumem agora um maior destaque.

Ficou demonstrado no segundo capítulo a complexidade desta doença neurológica que atinge jovens adultos e a debilitação que esta provoca, com sequelas irreversíveis para o resto da vida. Verificou-se também que esta patologia não possui qualquer remissão, não podendo ser prevenida ou tratada. Apenas um diagnóstico atempado permite um tratamento mais rápido de modo a reduzir a gravidade da mesma e retardar a sua progressão. Constatou-se que até ao momento, a ressonância magnética é a técnica imagiológica mais utilizada, facilitando o diagnóstico e acompanhamento da evolução da doença, contribuindo assim para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

No capítulo 3 foram apresentados os princípios básicos da ressonância magnética, bem como as principais técnicas de aquisição de imagens, características imagiológicas das lesões de EM e alguns fatores condicionantes na obtenção das imagens. Este capítulo permitiu uma contextualização na área de Imagiologia sobre a temática em estudo. Verificou-se que a RM possui especificidades técnicas particulares e que a sua implementação e otimização depende do propósito clínico, exigindo um conhecimento dos princípios físicos e características associadas de modo a garantir a qualidade das imagens obtidas. Para uma correta interpretação das imagens, a aquisição destas e o protocolo para estudo cerebral devem ser respeitados sem o mínimo de implicações, quer para a segurança do paciente, quer para uma melhor obtenção de qualidade das imagens.

Contudo, as lesões de EM detetadas através de RM são difíceis de identificar devido ao reduzido tamanho, múltiplas localizações, variedade de formas e distribuição de intensidades. Neste sentido, várias técnicas de processamento e análise de imagem têm sido desenvolvidas para um diagnóstico mais eficiente e preciso, contribuindo para o melhoramento e realce das imagens, deteção, segmentação, análise e classificação de lesões.

No levantamento do estado da arte foram identificados os métodos e abordagens mais significativos no que diz respeito às etapas de pré-processamento, segmentação e classificação de lesões. Esta etapa possibilitou um maior conhecimento acerca das técnicas mais descritas e usuais, bem como os algoritmos mais promissores e satisfatórios para o estudo desta patologia. A procura incessante de novas abordagens reflete-se no número de publicações descritas e existentes para a temática estudada.

Em relação aos métodos revistos e discutidos no pré-processamento de imagens de RM, concluiu-se que a aplicação de técnicas de melhoramento de imagem se revelam fundamentais para uma melhor análise nas etapas subsequentes. Observa-se que as principais tarefas propostas são o registo das imagens, a remoção do crânio, a redução de ruído e a normalização de intensidades.

Para a etapa de segmentação, verificou-se que o recurso mais utilizado nos algoritmos é a intensidade do pixel/*voxel* e os métodos baseados na manipulação da sua vizinhança, de modo a introduzir informação espacial. As imagens T1 -W são as mais utilizadas para a segmentação do tecido cerebral, “buracos negros” e segmentação aumentada da lesão. As imagens T2-w e DP-w são as mais usadas para detetar lesões de EM, no entanto, o principal inconveniente destas é a semelhança de intensidades das lesões e do líquido cefalorraquidiano sendo por vezes difícil diferenciá-las. As sequências FLAIR surgem como solução para este problema devido ao facto de permitirem a supressão do LCR, proporcionando uma melhor discriminação entre lesões e tecido cerebral.

Relativamente aos algoritmos de segmentação descritos, observa-se que a grande maioria pertence à família de agrupamento (*clustering*), em que o *fuzzy C-means* e o algoritmo de Maximização de Expectativa são os mais usuais. Destaca-se o aparecimento de estudos baseados em aprendizagem de características, tais como *Deep Learning* e redes neuronais, que têm sustentado um grande interesse nesta temática, permitindo o reconhecimento de lesões com base em inteligência artificial. Estas técnicas assumem um papel desafiador, uma vez que exploram o estudo e construção de algoritmos capazes de aprender e fazer previsões sobre os dados em estudo.

Na análise de lesões as técnicas manuais ainda predominam, justificando-se a necessidade do desenvolvimento de algoritmos totalmente automáticos adequados às especificidades anatómicas do

cérebro e particularidades do protocolo cerebral. Ainda assim, do ponto de vista do processamento e análise de imagem mantêm-se algumas dificuldades dado o elevado ruído típico das imagens de RM, artefactos de movimento subjacentes à aquisição e a similaridade de intensidade das diferentes estruturas que dificultam uma correta análise. Espera-se que os avanços nesta área permitam um maior sucesso no estudo de lesões com destaque para a otimização e reconstrução da imagem e uma maior robustez e rapidez das técnicas, contribuindo para um diagnóstico mais preciso.

Após aplicação e análise do desempenho de diversos algoritmos e parâmetros, definiu-se como metodologia final a aplicação na etapa de pré-processamento de suavização e remoção de ruído pelo filtro de *Perona & Malik*, seguida por remoção de tecidos não-cerebrais pelo algoritmo proposto com base em operadores morfológicos, correção de brilho através do algoritmo de correção gama e normalização de intensidades. Para segmentação de lesões, a aplicação de redes neuronais recorrentes de arquitetura *Elman* foi a que suscitou melhores resultados relativamente às arquiteturas analisadas. Para análise dos resultados obtidos e interpretação das informações extraídas foi considerada a classificação com base no algoritmo de etiquetagem descrito.

A presença excessiva de ruído Gaussiano em imagens de RM pode afetar a análise das estruturas de imagem, o que torna mais difícil a sua posterior análise. O filtro *Perona & Malik* para redução de ruído preserva as transições entre as diferentes estruturas, ao mesmo tempo que torna as regiões com pequenas variações de intensidade mais homogêneas. Este método preserva as bordas, mantendo as informações estruturais e uma menor taxa de erro.

Através da implementação e estudo de diversas técnicas, concluiu-se que apesar dos vários avanços ainda não existe uma metodologia que possa ser unicamente seguida ou adotada. Várias aplicações revelam resultados bastante promissores e que podem ser implementados em sistemas de diagnóstico, capazes de auxiliar os médicos. A extração do máximo de informação relevante das imagens e a análise visual decorrente das técnicas computacionais revelam-se um ótimo indicador para interpretação dos casos. No entanto, cada caso deve ser interpretado de maneira distinta dada a complexidade da patologia.

Dos capítulos anteriores conclui-se que a área médica lida frequentemente com particularidades anatómicas ou funcionais que cada modalidade de imagem fornece. Estas permitem assistir eficazmente os médicos na compreensão das estruturas e dos processos fisiológicos dos doentes, propiciando melhores diagnósticos e terapêuticas. Uma das limitações adjacentes ao uso de técnicas imagiológicas refere-se à diferença anatómica entre cada paciente. Na segmentação das lesões, após a aplicação de redes neuronais e exclusão das regiões ao nível dos ventrículos, verifica-se que a seleção dessa região apenas pode ser aproximada, dadas as diferenças anatómicas entre cada paciente e a imagem analisada.

Uma vez que neste estudo foi utilizada a base de dados do *ISBI 2015 Challenge*, sustentada e publicamente disponível, as condições de aquisição não foram por nós controladas. Assim, contrariamente ao aplicado e ao uso de imagens pré-processadas fornecidas, neste estudo foi aplicada uma nova abordagem de pré-processamento com o objetivo de realçar e melhorar a qualidade das imagens a segmentar e obter um maior controlo das mesmas. Com base na redução de ruído, extração de tecidos não-cerebrais, correção e normalização de intensidades foi possível obter uma imagem adequada e com maior relevância das características, nomeadamente dos *pixels* de interesse. A segmentação foi realizada com recurso a redes neuronais, uma técnica bastante descrita e proposta

que revela bons resultados. De modo a analisar as informações obtidas, resolveu-se complementar o trabalho com a etiquetagem de diferentes lesões de acordo com o tamanho e aplicação de diversos descritores de forma. Os resultados descritos sugerem que esta implementação permitirá uma melhor interpretação visual (com base numa codificação colorida) e informações adicionais revelantes para o diagnóstico realizado pelos médicos sendo benéfica para a área médica.

A vantagem da utilização do conjunto de dados é que este se encontra disponível publicamente, com uma quantidade significativa de informações sobre cada lesão e caso em estudo, permitindo comparar os resultados com outros estudos que o utilizam. Um aspeto importante deste conjunto de dados é o facto das imagens de treino disponibilizadas abrangerem diversos estágios da doença e tipos de EM, permitindo no caso das redes neuronais uma melhor aprendizagem, dada a diversidade de características. Apesar de no estudo, não se revelar em pormenor os tipos de EM dos resultados obtidos, esta informação encontra-se disponível e pode ser implementada num trabalho futuro permitindo uma classificação mais fácil, bem como a análise da evolução clínica do paciente.

A análise de lesões de esclerose múltipla é bastante específica dada a complexidade da doença. Na prática clínica, outros fatores revelam-se importantes e devem ser tidos em conta para um correto diagnóstico, tais como a evolução da doença e os eventos clínicos de um dado paciente. O tamanho das lesões analisadas, não é por si só revelante para a análise, uma vez que a EM tem lesões de dimensões muito variáveis e existe sobreposição dimensional a outras patologias. O mesmo se aplica à forma, as lesões são habitualmente redondas ou ovais, mas o mesmo acontece noutros tipos de doenças.

Uma limitação encontrada foi o formato das imagens e as suas singularidades, bem como o facto das imagens se encontrarem orientadas de forma distinta ao que é realizado na prática. Uma limitação adicional ressaltada para estas imagens é que, para a maioria das lesões, a segmentação manual fornecida para as imagens de treino, era bastante variável entre os sujeitos e por vezes imprecisa, o que também pode afetar a extração de características. Optou-se por otimizar os valores, ajustando as máscaras de entrada por um especialista que também aferiu as imagens, realizando um ajuste consensual entre as duas máscaras disponíveis.

Também o número de casos em estudo, reflete uma população muito pequena dada a relevância da informação a usar nos algoritmos. Como referido na secção 5.3, as redes neuronais aprendem características com base em exemplos, este facto justifica a necessidade de um maior número de imagens de treino na implementação do algoritmo.

Como conclusão geral pode-se afirmar que o uso de técnicas de pré-processamento é fundamental para a otimização dos resultados nas fases seguintes. Verifica-se também que a utilização de técnicas automáticas permite a obtenção de medidas quantitativas com maior precisão e é particularmente vantajosa quando existe um grande volume de dados para analisar, reduzindo assim o tempo, esforço e subjetividade do operador. O uso de redes neuronais para solucionar os problemas de segmentação e classificação de lesões de esclerose múltipla é viável desde que se consigam formar conjuntos de treino bem representativos das características fundamentais deste tipo de imagens. Este facto torna-se mais significativo para a construção de um conjunto de dados de treino completo e generalizado.

Espera-se que o uso de técnicas de processamento e análise de imagem, para auxiliar os neurorradiologistas e clínicos gerais no diagnóstico de lesões, aconteça num futuro próximo. Os

resultados expostos são encorajadores e mostram que algoritmos automáticos podem atuar ao nível de um especialista se a informação a analisar for correta.

7.2 - Trabalho Futuro

O trabalho realizado constitui um indicador de que estas abordagens são perfeitamente válidas para solucionar o problema proposto e auxiliar os médicos num diagnóstico adequado e precoce. Diversas técnicas computacionais e novas abordagens têm surgido, prevendo-se que num futuro breve possam ser integradas unicamente como soluções para deteção de lesões. Contudo, o diagnóstico desta doença é bastante específico dada a sua complexidade. A avaliação clínica através da história da doença e dos eventos clínicos do doente são fatores bastante importantes para um correto diagnóstico. Apesar das técnicas computacionais serem extremamente valiosas, os resultados sugerem que ainda há trabalho a ser feito antes que se possa dispensar a análise clínica por parte de um médico e de delineações manuais para identificar as lesões. As técnicas propostas revelam-se benéficas para essa análise, permitindo confirmar o diagnóstico e recorrer a características importantes de classificação como o tamanho, área e percentagem de lesão.

No que respeita à imagem por RM, perspetivam-se progressos no processo de aquisição das imagens, diminuindo artefactos indesejáveis, nomeadamente artefactos de movimento. Espera-se que novos critérios de diagnóstico de EM sejam revistos afincadamente com introdução de novas informações.

No futuro será vantajoso uma base de dados com uma dimensão mais significativa, de modo a aferir um maior número de casos de estudo e situações clínicas, em particular um maior número de imagens de entrada para treino da rede de modo a aprender o máximo de características relevantes.

No que respeita à metodologia implementada para deteção das lesões de EM, a aplicação de algoritmos de processamento e análise de imagem à totalidade da base de dados 3D preservando a consistência longitudinal da base de dados será uma mais-valia. A introdução do conhecimento tridimensional permitirá um maior controlo da forma e volume da lesão. Também a implementação das restantes sequências de imagem, contribui para maior relevância e tratamento de informação, melhorando os algoritmos e aumentando a precisão de deteção. A consistência longitudinal é uma área na qual todos os algoritmos automáticos devem melhorar.

A otimização dos parâmetros para estudo das redes neuronais depende do desenvolvimento de novos algoritmos de modo a melhorar o treino da rede e a função de ativação aplicada, bem como a sua entrada e as características aprendidas. A otimização do treino da rede através de, por exemplo algoritmos bioinspirados, PSO, entre outros, poderá constituir um bom objeto de estudo. A introdução de um maior número de características e de dados de entrada permitirá uma melhor extração de medidas quantitativas e informações. A implementação de redes neuronais convolucionais (CNN) devem também ser testadas de modo a avaliar a sua eficiência.

A avaliação dos métodos descritos com base na evolução do paciente, através da recolha de diversas imagens ao longo do tempo com destaque para a disseminação no tempo e no espaço, bem como a análise quantitativa e objetiva das medidas descritas associadas aos algoritmos, permitirá aos especialistas obter informações relevantes sobre o estado do paciente. Será mais fácil aos médicos através de sistemas com recurso a ferramentas computacionais, avaliarem e monitorizarem

características importantes das lesões, tais como o aparecimento e remissão ao longo de diversas aquisições, tamanhos, relevância, entre outros.

Outra sugestão passa pelo desenvolvimento de novas técnicas capazes de identificar todos os tipos de lesões que aparecem no córtex e localizá-las como lesões periventriculares ou corticais, eventualmente fornecendo classificações de localização mais específicas, como justacortical, leucocortical, intratentorial e subpial. Estas propriedades podem ser importantes para distinguir o estado da doença do paciente. Os algoritmos tradicionais não apresentam essa capacidade, uma vez que as lesões surgem em sítios muito distintos, nomeadamente em locais com efeito de volume parcial dificultando significativamente a sua deteção. Assim, os próximos algoritmos para deteção de lesões de EM precisam de resolver estes problemas.

Referências

- Acharya, T., & Ray, A. (2005). *Image Processing: Principles and Applications*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc;
- Admasu, F., Al-Zubi, S., Toennies, K., Bodammer, N., & Hinrichs, H. (2003). Segmentation of multiple sclerosis lesions from MR brain images using the principles of fuzzy-connectedness and artificial neuron networks. In *Proceedings 2003 International Conference on Image Processing* (Vol. 2, pp. 1081-1084). Barcelona, Spain.
- Ahmed, M. N., Yamany, S. M., Mohamed, N., Farag, A. A., & Moriarty, T. (2002). A modified fuzzy C-means algorithm for bias field estimation and segmentation of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(193-199).
- Akselrod-Ballin, A., Galun, M., Gomori, J., Filippi, M., Valsasina, P., & Basri, R. (2009). Automatic Segmentation and Classification of Multiple Sclerosis in Multichannel MRI. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(10), 2461.
- Alfano, B., Brunetti, A., Larobina, M., Quarantelli, M., Tedeschi, E., Ciarmiello, A., Covelli, E. M., & Salvatore, M. (2000). Automated segmentation and measurement of global white matter lesion volume in patients with multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMIR*, 12(6), 799-807.
- Alfano, B., Brunetti, A., Pietro, D. G., & Esposito, A. (2007). An ontology approach for classification of abnormal white matter in patients with Multiple Sclerosis. In H. Springer, Berlin (Ed.), *Holzinger A. (eds) HCI and Usability for Medicine and Health Care. USAB 2007. Lecture Notes in Computer Science*. (Vol. 4799, pp. 389-402).
- Amaral, M., Mota, M., Ferreira, E. C., & Alves, A. L. (2014). Aplicações de Técnicas de Processamento e Análise de Imagem em Processos Biotecnológicos, 1-7.
- Anbeek, P., van Osch, M. J. P., Bisschops, R. H. C., van der Grond, J., & Vincken, K. L. (2004). Probabilistic segmentation of white matter lesions in MR imaging. *NeuroImage*, 21, 1037-1044.
- Andrade Esquef, I., Portes De Albuquerque, M., & Portes De Albuquerque, M. (2003). Processamento Digital de Imagens. *Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas - CBPF*.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry: the methods. *NeuroImage*, 11 (6), 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, 839-851.
- Awcock, G. J., & Thomas, R. (1996). *Applied Image Processing*. McGraw-Hill, New York.
- Bach-Cuadra, M., Cammoun, L., Butz, T., Cuisenaire, O., & Thiran, J. P. (2005). Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24 (12), 1548-1565.
- Bao, P., & Zhang, L. (2003). Noise reduction for magnetic resonance images via adaptive multiscale products thresholding. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22, 1089-1099.
- Bardera, A., Feixas, M., Boada, I., & Sbert, M. (2010). Image registration by compression. *Information Sciences*, 180 (7), 1121-1133.
- Barkhof, F., Hazewinkel, M., & Smithuis, R. (2013). Radiology Assistant: Multiple Sclerosis. Retrieved from <http://www.radiologyassistant.nl/en/p4556dea65db62/multiple-sclerosis.html>
- Bedell, B. J., & Narayana, P. A. (1998). Automatic segmentation of gadolinium-enhanced multiple sclerosis lesions. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6), 935-940.
- Belman, A. L., Chitnis, T., Renoux, C., & Waubant, E. (2007). Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology*, 68, 70-74.
- Berstein, M. A., King, K. F., & Zhou, X. J. (2004). *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Academic Press, Elsevier.

- Bezdek, J. C., Clarke, L. P., & Hall, L. O. (1993). Review of MR image segmentation techniques using pattern recognition. *Medical Physics*, 20 (4), 1033-1048.
- Bhanumurthy, M. Y., & Anne, K. (2015). Multiple Sclerosis Segmentation in Brain MR Images using Modified Histon based Fast Fuzzy C-Means. *International Journal of Applied Engineering Research*, 10 (16), 37826-37833.
- Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physics Review*, 70:460.
- Boesen, K., Schaper, K., Stoltzner, S., Woods, R., Luders, E., Rottenberg, D., & Rehm, K. (2004). Quantitative comparison of four brain extraction algorithms. *NeuroImage*, 22 (3), 1255-1261.
- Boudraa, A. O., Dehak, S. M. R., Zhu, Y. M., Pachai, C., Bao, Y. G., & Grimaud, J. (2000). Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *Computers in Biology and Medicine*, 30(1), 23-40.
- Bramanti, A., Bonanno, L., Bramanti, P., & Lanzafame, P. (2013). Artificial Neural Network (ANN) Morphological Classification of Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Neural Nets and Surroundings*, 19, 121-127.
- Bricq, S., Collet, C., & Armspach, J. P. (2008). Unifying framework for multimodal brain MRI segmentation based on Hidden Markov Chains. *Medical Image Analysis, Elsevier*, 12(6), 639-52.
- Brosch, T., Tang, L. Y. W., Yoo, Y., Li, D. K. B., Traboulsee, A., & Tam, R. (2016). Deep 3D Convolutional Encoder Networks With Shortcuts for Multiscale Feature Integration Applied to Multiple Sclerosis Lesion Segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(5), 1229-1239.
- Brown, M. A., & Semelka, R. C. (2003). *MRI Basic Principles and Applications*. Wiley-Liss (3rd Ed).
- Bushberg, J. T. (2002). *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. (2nd Ed, Vol. 16).
- Cabezas, M., Oliver, A., Roura, E., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., Rovira, A., & Lladó, X. (2014). Automatic multiple sclerosis lesion detection in brain MRI by FLAIR thresholding. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 115(3), 147-161.
- Cabezas, M., Valverde, S., Beltran, B., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., Rovira, A., Lladó, X., & Oliver, A. (2014). BOOST: A supervised approach for multiple sclerosis lesion segmentation. *Journal of Neuroscience Methods*, 237, 108-117.
- Cameron, M. H., & Nilsagård, Y. E. (2013). Measurement and treatment of imbalance and fall risk in multiple sclerosis using the international classification of functioning, disability and health model. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(2), 337-354.
- Carass, A., Cuzzocreo, J., Wheeler, M. B., Bazin, P. L., Resnick, S. M., & Prince, J. L. (2011). Simple paradigm for extra-cerebral tissue removal: Algorithm and analysis. *NeuroImage*, 56(4), 1982-1992.
- Carass, A., Roy, S., Jog, A., Cuzzocreo, J. L., Magrath, E., Gherman, A., Button, J., Nguyen, J., Prados, F., Sudre, C. H., Jorge Cardoso, M., Cawley, N., Ciccarelli, O., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Ourselin, S., Catanese, L., Deshpande, H., Maurel, P., Commowick, O., Barillot, C., Tomas-Fernandez, X., Warfield, S. K., Vaidya, S., Chunduru, A., Muthuganapathy, R., Krishnamurthi, G., Jesson, A., Arbel, T., Maier, O., Handels, H., Ihome, L. O., Unay, D., Jain, S., Sima, D. M., Smeets, D., Ghafoorian, M., Platel, B., Birenbaum, A., Greenspan, H., Bazin, P. L., Calabresi, P. A., Crainiceanu, C. M., Ellingsen, L. M., Reich, D. S., Prince, J., & Pham, D. L. (2017). Longitudinal multiple sclerosis lesion segmentation: Resource and challenge. *NeuroImage*, 148, 77-102.
- Carass, A., Wheeler, M. B., Cuzzocreo, J., Bazin, P. L., Bassett, S. S., & Prince, J. L. (2007). A Joint Registration and Segmentation Approach to Skull Stripping. In *Fourth IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2007)*, Arlington, VA, April 12-15.
- Carreiro, A. V., Anunciação, O., Carriço, J. A., & Madeira, S. C. (2011). Biclustering-Based Classification of Clinical Expression Time Series : A Case Study in Patients with Multiple Sclerosis. In *5th International Conference on PACBB* (Vol. 93, pp. 229-239).
- Carvalho, A., Braga, A., & Ludermir, T. (2007). *Artificial Neural Networks: Theory and Applications*. LTC Press (2nd Ed).
- Cerasa, A., Bilotta, E., Augimeri, A., Cherubini, A., Pantano, P., Zito, G., Lanza, P., Valentino, P., Gioia, M. C., & Quattrone, A. (2012). A Cellular Neural Network methodology for the automated segmentation of multiple sclerosis lesions. *Journal of Neuroscience Methods*, 203(1), 193-199.
- Chalmers, A., Dally, S., McNamara, A., Myszkowski, K., & Troscianko, T. (2000). Image Quality Metrics. *Course, New Orleans, USA*.
- Chen, M., Carass, A., Reich, D. S., Calabresi, P. A., Pham, D., & Prince, J. L. (2013). Voxel-Wise Displacement as Independent Features in Classification of Multiple Sclerosis. *Proc SPIE*, 8669.
- Chow, T. W. S., & Cho, S. (2007). *Neural Networks and Computing: Learning Algorithms and Applications*. World Scientific Publishing Company, New Jersey.

- Clanet, M., & Lyon-Caen, O. (1998). La sclérose en plaques. *John Libbey Eurotext*.
- Clarke, L. P., Camacho, M. A., Heine, J. J., Vaidyanathan, M., Hall, L. O., Thatcher, R. W., Silbiger, M. L., & Velthuizen, R. P. (1995). MRI segmentation: methods and applications. *Magnetic Resonance Imaging*, 13 (3), 343-368.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject Of, registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal Computer Assisted Tomography*, 18, 192-205.
- Compston, A., & Coles, A. (2002). Seminar: Multiple sclerosis. *Lancet*, 359, 1221-1231.
- Cook, S. D., Dhib-Jalbut, S., Dowling, P., Durelli, L., Ford, C., Giovannoni, G., Halper, J., Harris, C., Herbert, J., Li, D., Lincoln, J. a, Lisak, R., Lublin, F. D., Lucchinetti, C. F., Moore, W., Naismith, R. T., Oehninger, C., Simon, J., & Sormani, M. P. (2012). Use of Magnetic Resonance Imaging as Well as Clinical Disease Activity in the Clinical Classification of Multiple Sclerosis and Assessment of Its Course. In *International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010*. (Vol. 14, pp. 105-14).
- Coupé, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008). An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27, 425-441.
- Courtney, W. S. (2006). *All About Multiple Sclerosis*. Multiple Sclerosis Association of America (3rd ed.).
- Dash, R., Sa, P. K., & Majhi, B. (2011). Restoration of images corrupted with blur and impulse noise. In *Proceedings the International Conference on Communication, Computing & Security* (Vol. 1, pp. 377-382).
- Dastidar, P., Heinonen, T., Vahvelainen, T., Elovaara, I., & Eskola, H. (1999). Computerised volumetric analysis of lesions in multiple sclerosis using new semi-automatic segmentation software. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 37, 104-107.
- Data Format Working Group. (2017). NIfTI: Neuroimaging Informatics Technology Initiative.
- Datta, S., & Narayana, P. A. (2011). Automated brain extraction from T2-weighted magnetic resonance images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33, 822-829.
- Datta, S., & Narayana, P. A. (2013). A comprehensive approach to the segmentation of multichannel three-dimensional MR brain images in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 184-196.
- de Araujo, A. F., Constantinou, C. E., & Tavares, J. M. R. S. (2016). Smoothing of ultrasound images using a new selective average filter. *Expert Systems with Applications*, 60, 96-106.
- De Falco, I. (2014). *Classification of Potential Multiple Sclerosis Lesions Through Automatic Knowledge Extraction by Means of Differential Evolution*. *EvoApplications 2014: Applications of Evolutionary Computation* (Vol. 8602).
- De Falco, I., Scafuri, U., & Tarantino, E. (2016). A Differential Evolution Approach for Classification of Multiple Sclerosis Lesions. In *2016 IEEE Symposium on Computers and Communication (ISCC)*. Messina, Italy.
- Dehmeshki, J., Barker, G. J., & Tofts, P. S. (2002). Classification of Disease Subgroup and Correlation With Disease Severity Using Magnetic Resonance Imaging Whole-Brain Histograms: Application to Magnetization Transfer Ratios and Multiple Sclerosis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(4), 320-331.
- Derraz, F., Peyrodie, L., Pinti, A., Taleb-Ahmed, A., Chikh, A., & Hautecoeur, P. (2010). Semi-automatic segmentation of Multiple Sclerosis Lesion based active contours model and variational dirichlet process. *CMES - Computer Modeling in Engineering and Sciences*, 67(2), 95-116.
- Deshpande, H., Maurel, P., & Barillot, C. (2015). Classification of multiple sclerosis lesions using adaptive dictionary learning. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 46, 2-10.
- DGS. (2011). Estudo EMCoDe: Esclerose Múltipla - Conhecer e Desmistificar. *Direção-Geral de Saúde*, 1-48.
- Dietrich, O., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2008). Artifacts in 3-T MRI: Physical background and reduction strategies. *European Journal of Radiology* 65, 29-35.
- Dourado, W. B. (2014). *Avaliação de Técnicas de Interpolação de Imagens Digitais*. Universidade Estadual Paulista - Dissertação.
- Doyon, D., Cabanis, E. A., Iba-Zizen, M., Roger, B., Frija, J., Pariente, D., & Idy-Peretti, I. (2004). IRM: imagerie par résonance magnétique. *Masson, 4ème édit*, 840.
- Dua, T., & Rompani, P. (2008). Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. Retrieved September 15, 2016, from <http://www.mult-sclerosis.org/>
- Ebers, G. C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7:268-77.
- Ellingson, B. M., Zaw, T., Cloughesy, T. F., Naeini, K. M., Lalezari, S., Mong, S., Lai, A., Nghiemphu, P. L., & Pope, W. B. (2012). Comparison between intensity normalization techniques for dynamic

- susceptibility contrast (DSC)- MRI estimates of cerebral blood volume (CBV) in human gliomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 35(6), 1472-7.
- Elliott, C., Francis, S. J., Arnold, D. L., Collins, D. L., & Arbel, T. (2010). Bayesian classification of multiple sclerosis lesions in longitudinal MRI using subtraction images. In *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention - MICCAI* (Vol. 13, pp. 290-297).
- Elman, J. L. (1990). Finding structure in time. *Cognitive Science*, 14(2), 179-211.
- Erickson, B. J., & Avula, R. T. V. (1998). An Algorithm for Automatic Segmentation and Classification of Magnetic Resonance Brain Images. *Journal of Digital Imaging*, 11, 74-82.
- Fennema-Notestine, C., Ozyurt, I. B., Clark, C. P., Morris, S., Bischoff-Grethe, A., Bondi, M. W., Jernigan, T. L., Fischl, B., Segonne, F., Shattuck, D. W., Leahy, R. M., Rex, D. E., Toga, A. W., Zou, K. H., & Brown, G. G. (2006). Quantitative evaluation of automated skull-stripping methods applied to contemporary and legacy images: effects of diagnosis, bias correction, and slice location. *Human Brain Mapping*, 27, 99-113.
- Ferreira, T., & Rasband, W. (2012). Image J User Guide. Retrieved from <http://imagej.nih.gov/ij/docs/guide>
- Fox, C., Bensa, S., Bray, I., & Zajicek, J. (2004). The epidemiology of multiple sclerosis in Devon: a comparison of the new and old classification criteria. *Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1, 56-60.
- Frankel, D. I. (1994). Esclerose Múltipla. *UMPHRED, D. A. (Org.). Fisioterapia Neurológica São Paulo: Manole*.
- Freire, P. G. L., & Ferrari, R. J. (2016). Automatic iterative segmentation of multiple sclerosis lesions using Student's t mixture models and probabilistic anatomical atlases in FLAIR images. *Computers in Biology and Medicine*, 73, 10-23.
- García-Lorenzo, D., Francis, S., Narayanan, S., Arnold, D. L., & Collins, D. L. (2013). Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis*, 17(1), 1-18.
- García-Lorenzo, D., Lecoer, J., Arnold, D. L., Collins, D. L., & Barillot, C. (2009). Multiple sclerosis lesion segmentation using an automatic multimodal graph cuts. In *MICCAI 2009: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Lecture Notes in Computer Science* (Vol. 5762, pp. 584-591).
- García-Lorenzo, D., Prima, S., Parkes, L., Morrissey, S. P., & Barillot, C. (2008). The impact of processing workflow in performance of automatic white matter lesion segmentation in Multiple Sclerosis. In *MICCAI Workshop in Medical Image Analysis for Multiple Sclerosis (MIAMS), New York, USA* (pp. 104-112).
- Gerig, G., Kubler, O., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (1992). Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 11, 221-232.
- Gil, C. F., & Geraldles, V. M. (1987). *Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Ginneken, B. van, Heimann, T., & Styner, M. (2007). 3D Segmentation in the Clinic: A Grand Challenge. In *MICCAI Workshop* (pp. 7-15).
- Giovannoni G. et al. (2016). BartsMS Blog. Retrieved from <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2012/06/research-sclerosis-ms-and-als-are-not.html>
- Gonzalez, R. C., & Woods, R. E. (2002). *Introduction. Digital Image Processing, 2nd Edition*. New Jersey: Prentice-Hall, Inc.
- Gossuin, Y., Hocq, A., Gillis, P., & Vuong, Q. L. (2010). Physics of magnetic resonance imaging: from spin to pixel. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 43(21), 221.
- Hafler, D. A. (2004). Multiple sclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(6), 788-794.
- Harmouche, R., Subbanna, N. K., Collins, D. L., Arnold, D. L., & Arbel, T. (2015). Probabilistic multiple sclerosis lesion classification based on modeling regional intensity variability and local neighborhood information. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(5), 1281-1292.
- Hartley, S. W., Korf, E. S. C., White, L. R., Launer, L. J., & Scher, A. I. (2006). Analysis and validation of automated skull stripping tools: A validation study based on 296 MR images from the Honolulu Asia aging study. *NeuroImage*, 30 (4), 1179-1186.
- Hashemi, R. H., Lisanti, C. J., & Bradley, J. W. G. (2010). *MRI: the basics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. (3rd Ed).
- Hauser, S. L., Bresnan, M. J., Reinherz, E. L., & Weiner, H. L. (1982). Childhood multiple sclerosis: clinical features and demonstration of changes in T cell subsets with disease activity. *Annals of Neurology*, 11, 463-468.
- Haykin, S. S. (2009). *Neural networks and learning machines* (3rd Ed).
- Herndon, R. M. (2003). Developments in Multiple Sclerosis: Research Overview. *Multiple Sclerosis*.

- Immunology, Pathology, and Pathophysiology*. Herndon RM. New York: Demos Medical Publishing, 1-4.
- Horsfield, M. A., Sala, S., Neema, M., Absinta, M., Bakshi, A., Sormani, M. P., Rocca, M. A., Bakshi, R., & Filippi, M. (2010). Rapid semi-automatic segmentation of the spinal cord from magnetic resonance images: Application in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 50(2), 446-455.
- Hou, Z., & Huang, S. (2008). Characterization of a sequential pipeline approach to automatic tissue segmentation from brain MR images. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2 (5), 305-316.
- Jackson, E. F., Narayana, P. A., Wolinsky, J. S., & Doyle, T. J. (1993). Accuracy and Reproducibility in Volumetric Analysis of Multiple Sclerosis Lesions. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 17(2), 200-205.
- Jain, S., Sima, D. M., Ribbens, A., Cambron, M., Maertens, A., Van Hecke, W., De Mey, J., Barkhof, F., Steenwijk, M. D., Daams, M., Maes, F., Van Huffel, S., Vrenken, H., & Smeets, D. (2015). Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *NeuroImage: Clinical*, 8, 367-375.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62, 782-790.
- Jesus, E., & Costa, R. (2015). A Utilização de Filtros Gaussianos na Análise de Imagens Digitais. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics*, 3(1).
- Jog, A., Carass, A., Pham, D. L., & Prince, J. L. (2015). Multi-Output Decision Trees for Lesion Segmentation in Multiple Sclerosis a Image. In *SPIE Medical Imaging 2015: Image Processing* (Vol. 9413, pp. 1-6).
- Johnston, B., Mackiewicz, B., Anderson, M., & Atkins, M. S. (1996). Segmentation of multiple sclerosis lesions in intensity corrected multispectral MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15 (2), 154-169.
- Jordan, M. (1986). Serial order: a parallel distributed processing approach. *Tech. Rep. 8604, Institute for Cognitive Science, University of California, San Diego, Calif, USA*.
- Kamber, M., Shinghal, R., Collins, D. L., Francis, G. S., & Evans, A. C. (1995). Model-based 3-D segmentation of multiple sclerosis lesions in magnetic resonance brain images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(3), 442-53.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2012). *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill (5th Ed).
- Khayati, R., Vafadust, M., Towhidkhan, F., & Nabavi, S. M. (2008). Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and Markov random field model. *Computers in Biology and Medicine*, 38 (3), 379-390.
- Kocevar, G., Stamile, C., Hannoun, S., Cotton, F., Durand-dubief, F., Sappey-marinier, D., Umr, C. C., Inserm, U., Claude, U., & Lyon, B. (2016). Graph Theory-Based Brain Connectivity for Automatic Classification of Multiple Sclerosis Clinical Courses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 1-11.
- Kumar, R., & Rattan, M. (2012). Analysis Of Various Quality Metrics for Medical Image Processing. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*, 2(11), 137-144.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.
- Lavdas, E., Tsougos, I., Kogia, S., Gratsias, G., Svolos, P., Roka, V., Fezoulidis, I. V., & Kapsalaki, E. (2014). T2 FLAIR artifacts at 3-T brain magnetic resonance imaging. *Clinical Imaging* 38, 85-90.
- Leemput, K. V., Maes, F., Vandermeulen, D., Colchester, A., & Suetens, P. (2001). Automated Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions by Model Outlier Detection. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(8), 677-688.
- Lladó, X., Oliver, A., Cabezas, M., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Quiles, A., Valls, L., Ramió-Torrent, L., & Rovira, L. (2012). Segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI: A review of automated approaches. *Information Sciences*, 186(1), 164-185.
- Lublin, F. D. (2004). Multiple Sclerosis Classification and Overview. *Myelin Biology and Disorders*, 2, 691-699.
- Lublin, F. D. (2014). New multiple sclerosis phenotypic classification. *European Neurology*, 72(1), 1-5.
- Lufkin, R. B. (1999). *Manual de Ressonância Magnética*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan (2ª Ed).
- Maes, F., Collignon, A., Vandermeulen, D., Marchal, G., & Suetens, P. (1997). Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16, 187-198.

- MathWorks. (2004). Image Processing Toolbox User's Guide. *Copyright, Version 5*.
- McCulloch, W., & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biology*, 5, 115-133.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., & AL., E. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121-127.
- MedicalChillers. (2015). Medical Chillers - Precision Design, Engineering, & Manufacturing by Whaley Products, Inc. Retrieved from <http://www.medicalchillermfg.com/mrichillers/>
- Melcon, M. O., Correale, J., & Melcon, C. M. (2014). Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*, 344(1-2), 171-181.
- Miki, Y., Grossman, R. I., Udupa, J. K., Samarasekera, S., van Buchem, M. A., Cooney, B. S., Pollack, S. N., Kolson, D. L., Constantinescu, C. Polansky, M., & Mannon, L. J. (1997). Miki Y 1 , Grossman RI , Udupa JK , Samarasekera S , van Buchem MA , Cooney BS , Pollack SN , Kolson DL , Constantinescu C , Polansky M , Mannon LJ . *American Journal of Neuroradiology*, 18(4), 705-710.
- Minguetti, G. (2001). Ressonância Magnética na Esclerose Múltipla. *Arq Neuropsiquiatria*, 59 (3), 563-569.
- Moore, J., & Zouridakis, G. (2004). *Biomedical Technology and Devides Handbook*. CRC Press.
- Morais, V., & Vieria, C. (2013). *MATLAB - Curso Completo*. FCA - Editora de Informática.
- Mortazavi, D., Kouzani, A. Z., & Soltanian-Zadeh, H. (2012). Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: A review. *Neuroradiology*, 54(4), 299-320.
- MSIF. (2013). Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. *Multiple Sclerosis International Federation*.
- Mure, S., Grenier, T., Guttmann, C. R. G., Cotton, F., & Benoit-cattin, H. (2016). Classification of multiple sclerosis lesion evolution patterns a study based on unsupervised clustering of asynchronous time-series. In *2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)* (pp. 1315-1319).
- Murray, T. J. (2005). Multiple Sclerosis: the history of a disease. *New York: Demos Medical Publishing*, 2005 Jun;
- Nakamura, K., & Fisher, E. (2009). Segmentation of brain magnetic resonance images for measurement of gray matter atrophy in multiple sclerosis patients. *NeuroImage*, 44(3), 769-776.
- NIH. (2017a). MIPAV - Extract Brain: Extract Brain Surface (BET). Retrieved February 1, 2017, from [https://mipav.cit.nih.gov/pubwiki/index.php/Extract_Brain:_Extract_Brain_Surface_\(BET\)](https://mipav.cit.nih.gov/pubwiki/index.php/Extract_Brain:_Extract_Brain_Surface_(BET))
- NIH. (2017b). NIH - MIPAV. *National Institutes of Health - Center for Information Technology*.
- Nobi, M. N., & Yousuf, M. A. (2011). A New Method to Remove Noise in Magnetic Resonance and Ultrasound Images. *Journal of Scientific Research*, 3 (1), 81-89.
- Ntranos, A., & Lublin, F. (2016). Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(10).
- Nyul, L. G., Udupa, J. K., & Zhang, X. (2000). New variants of a method of MRI scale standardization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19:143-50.
- Oh, J., & O'Connor, P. W. (2015). Multiple sclerosis in 2014: Progress in MS— classification, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 11(2), 76-78.
- Pachai, C., Zhu, Y. M., Grimaud, J., Hermier, M., Dromigny-Badin, A., Boudraa, A., Gimenez, G., Confavreux, C., & Froment, J. C. (1998). A pyramidal approach for automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics : The Official Journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 22(5), 399-408.
- Patel, V., Dinov, I., Van Horn, J., Thompson, P., & Toga, A. (2010). LONI MiND: metadata in NIfTI for DWI. *Neuroimage*, 51(2), 665-76.
- Patel, Y., Krupp, L., & Bhise, V. (2009). Pediatric multiple sclerosis. *Annals of the Indian Academy of Neurology*, 12 (4), 238-245.
- Pedrin, H., & Schwartz, W. R. (2007). *Análise de Imagens Digitais: Princípios, Algoritmos e Aplicações*. 1 Ed. São Paulo. SP: Thomson Learning Edições., 1, 508.
- Perona, P., & Malik, J. (1990a). Preattentive texture discrimination with early vision mechanisms. *Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science and Vision*, 7(5), 923-932.
- Perona, P., & Malik, J. (1990b). Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 12, 629-639.
- Pluim, J. P., Maintz, J. B., & Viergever, M. A. (2003). Mutual-information-based registration of medical images: A survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22 (8), 986- 1004.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz,

- L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*, 69, 292-302.
- Popescu, V., Battaglini, M., Hoogstrate, W. S., Verfaillie, S. C. J., Sluimer, I. C., van Schijndel, R. A., van Dijk, B. W., Cover, K. S., Knol, D. L., Jenkinson, M., Barkhof, F., de Stefano, N., Vrenken, H., Barkhof, F., Montalban, X., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Kappos, L., Miller, D., Palace, J., Polman, C., Rocca, M., Rovira, A., & Yousry, T. (2012). Optimizing parameter choice for FSL-Brain Extraction Tool (BET) on 3D T1 images in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 61(4), 1484-1494.
- Portes De Albuquerque, M., Andrade Esquef, I., & Portes De Albuquerque, M. (2008). Image Segmentation using nonextensive relative entropy. *IEEE Latin America Transactions*, 6(5), 477-483.
- Prasad, P. V. (2006). *Magnetic resonance imaging: methods and biologic applications. Methods in molecular medicine*. Totowa, N.J.: Humana Press. (Vol. 15).
- Press, W. H., Teukolsk, S. A., Vetterling, W. T., & Flannery, B. P. (2002). Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing. *Cambridge University Press, Cambridge*, 2nd Ed.
- Pretorius, P. M., & Quaghebeur, G. (2003). The Role of MRI in the Diagnosis of MS. *Clinical Radiology*, 58(434-448).
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., & Pound, R. V. (1946). Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physics Review*, 69:37.
- Raff, U., Rojas, G. M., Hutchinson, M., & Simon, J. H. (2000). Quantitation of T2 lesion load in patients with multiple sclerosis: a novel semiautomated segmentation technique. *Academic Radiology*, 7(7), 237-247.
- Raine, C. S. (2008). Multiple sclerosis: Classification revisited reveals homogeneity and recapitulation. *Annals of Neurology*, 63(1), 1-3.
- Rangayyan, R. M. (2005). Biomedical Image Analysis. *CRC Press LLC*.
- Rehm, K., Schaper, K., Anderson, J., Woods, R., Stoltzner, S., & Rottenberg, D. (2004). Putting our heads together: A consensus approach to brain/non-brain segmentation in T1-weighted MR volumes. *NeuroImage*, 22(3), 1262-1270.
- Revenaz, A., Ruggeri, M., Laganà, M., Bergsland, N., Groppo, E., Rovaris, M., & Fainardi, E. (2016). A semi-automated measuring system of brain diffusion and perfusion magnetic resonance imaging abnormalities in patients with multiple sclerosis based on the integration of coregistration and tissue segmentation procedures. *BMC Medical Imaging*, 16(4), 1-16.
- Rey, D., Subsol, G., Delingette, H., & Ayache, N. (2002). Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images: Application to multiple sclerosis. *Medical Image Analysis*, 6(2), 163-179.
- Roura, E., Oliver, A., Cabezas, M., Valverde, S., Pareto, D., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., Rovira, À., & Lladó, X. (2015). A toolbox for multiple sclerosis lesion segmentation. *Neuroradiology*, 57(10), 1031-1043.
- Rovira, A., & León, A. (2008). MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European Journal of Radiology*, 67, 409-14.
- Rovira, A., Tintoré, M., Alvarez-Cermeño, J. C., Izquierdo, G., & Prieto, J. M. (2010). Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurología*, 25(4), 248-265.
- Roy, S., Carass, A., & Prince, J. (2013a). Patch based Intensity Normalization of brain MR images. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*.
- Roy, S., Carass, A., & Prince, J. L. (2013b). Magnetic resonance image example-based contrast synthesis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(12), 2348-2363.
- Rudge, P. (1999). The value of natural history studies of multiple sclerosis. *Brain.*, 122 (4), 591-592.
- Rueckert, D., Sonoda, L. I. ., Hayes, C., Hill, D. L. G., Leach, M. O., & Hawkes, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18, 712-21.
- Rumelhart, D. E., Hinton, G. E. ., & Williams, R. J. (1986). Learning representations by back-propagating errors. *Nature*, 323, 533-536.
- Sajja, B. R., Datta, S., He, R., Mehta, M., Gupta, R. K., Wolinsky, J. S., & Narayana, P. A. (2006). Unified approach for multiple sclerosis lesion segmentation on brain MRI. *Annals of Biomedical Engineering*, 34(1), 142-151.
- Sand, I. K. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Wolters Kluwer Health*, 28(3), 193-205.
- Savio, S., Hakulinen, U., Ryymin, P., Dastidar, P., Soimakallio, S., & Eskola, H. (2011). Comparison of

- Diffusion Tensor Imaging and Texture Analysis Findings on Classification of Multiple Sclerosis Patients. In *5Th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering* (Vol. 37, pp. 579-582).
- Schmidt, P., Arsic, M., Buck, D., Forschler, A., Berthele, A., Gaser, C., Hoshi, M., Ilg, R., Schmid, V. J., Zimmer, C., Hemmer, B., & Muhlau, M. (2012). An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 59, 3774-83.
- Seeley, R. R., Tate, P., & Stephens, T. D. (2003). *Anatomy & Physiology. The McGraw-Hill Companies* (6 Ed).
- Seghier, M. L., Criniona, A. P. L., Pricea, C. J., & Ramlackhansingha, A. J. (2008). Lesion identification using unified segmentation-normalisation models and fuzzy clustering. *NeuroImage*, 41, 1253-1266.
- Shah, M., Xiao, Y., Subbanna, N., Francis, S., Arnold, D. L., Collins, D. L., & Arbel, T. (2011). Evaluating intensity normalization on MRIs of human brain with multiple sclerosis. *Medical Image Analysis*, 15 (2), 267-282.
- Sharma, Y., & Meghrajani, Y. K. (2015). Automated Segmentation Of Multiple Sclerosis Lesions Using Statistical Approach. In *IEEE Sponsored 2nd International Conference on Innovations in Information Embedded and Communication Systems ICIIECS'15* (pp. 2-6).
- Shattuck, D. W., Sandor-Leahy, S. R., Schaper, K. A., Rottenberg, D. A., & Leahy, R. M. (2001). Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *NeuroImage*, 13, 856-876.
- Sheikh, H., & Bovik, A. (2006). Image information and visual quality. *IEEE Transactions on Image Processing*, 15, 430-444.
- Shepherd, G. (2003). *The synaptic organization of the brain. Oxford University Press*.
- Shiee, N., Bazin, P. L., Cuzzocreo, J. L., Ye, C., Kishore, B., Carass, A., Calabresi, P. A., Reich, D. S., Prince, J. L., & Pham, D. L. (2014). Robust Reconstruction of the Human Brain Cortex in the Presence of the WM Lesions: Method and Validation. *Human Brain Mapping*, 35 (7), 3385-3401.
- Sivanandam, S. N., Sumathi, S., & Deepa, S. N. (2006). *Introduction to Neural Networks Using Matlab 6.0*. McGraw-Hill Education.
- Sled, J. G., & Pike, G. B. (1998). Standing-wave and RF penetration artifacts caused by elliptic geometry: an electrodynamic analysis of MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17, 653-662.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1), 87-97.
- Smith, S. (1999). *The scientist and engineer's guide to digital signal processing. United States of America: California Technical Publishing* (2nd Ed).
- Smith, S. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17 (3), 143-155.
- Sonka, V., Boyle, R., & Hlavac, M. (1998). Image processing, analysis and machine vision. *Pacific Grove: PWS Publishing*.
- Souplet, J., Chanalet, S., Ayache, N., Malandain, G., & Lebrun, C. (2009). Revue des approches de segmentation des lésions de sclérose en plaques dans les séquences conventionnelles IRM. *Revue Neurologique*, 165 (1), 7-14.
- Stamile, C., Kocevar, G., Hannoun, S., Durand-Dubief, F., & Sappey-Marini, D. (2015). A Graph Based Classification Method for Multiple Sclerosis Clinical Forms Using Support Vector Machine. *Springer International Publishing Switzerland*, 9487, 57-64.
- Stark, D. D., & Bradley, W. G. (1999). *Magnetic Resonance Imaging. Mosby, Inc., Nova Iorque* (3rd Ed).
- Suri, J. S., Singh, S., & Reden, L. (2002). Computer vision and pattern recognition techniques for 2-D and 3-D MR cerebral cortical segmentation (Part I): A state-of-the-art review. *Pattern Analysis & Applications*, 5, 46-76.
- Sweeney, E. M., Shinohara, R. T., Shiee, N., Mateen, F. J., Chudgar, A. A., Cuzzocreo, J. L., Calabresi, P. A., Pham, D. L., Reich, D. S., & Crainiceanu, C. M. (2013). OASIS is Automated Statistical Inference for Segmentation, with applications to multiple sclerosis lesion segmentation in MRI. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 402-413.
- Tadayon, E., Khayati, R. M., Karami, V., & Nabavi, S. M. (2016). A novel method for automatic classification of multiple sclerosis lesion subtypes using diffusion tensor MR images. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, 28(5).
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, Mark Rayport. *Trans. Thieme. Stuttgart*.
- Tavares, J. M. R. S. (2013). Relatório Pedagógico e Científico da Unidade Curricular: Processamento e Análise de Imagens em Engenharia. *Faculdade de Engenharia Da Universidade Do Porto*, 12-20.

- Torrey, H. C. (1995). History of NMR. *Physics Today*, 48 (9), 121.
- Trip, S. A., & Miller, D. H. (2005). Imaging in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76.
- Tsiotsios, C., & Petrou, M. (2013). On the choice of the parameters for anisotropic diffusion in image processing. *Pattern Recognition*, 46(5), 1369-1381.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29:1310-20.
- Udupa, J. K., Wei, L., Samarasekera, S., Miki, Y., van Buchem, M. A., & Grossman, R. I. (1997). Multiple sclerosis lesion quantification using fuzzy-connectedness principles. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(5), 598-609.
- Valverde, S., Oliver, A., Roura, E., Pareto, D., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., Sastre-Garriga, J., Montalban, X., Rovira, À., & Lladó, X. (2015). Quantifying brain tissue volume in multiple sclerosis with automated lesion segmentation and filling. *NeuroImage: Clinical*, 9, 640-647.
- Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., & Suetens, P. (1999). Automated modelbased bias field correction of MR images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18, 885-896.
- Veronese, E., Calabrese, M., Favaretto, A., Gallo, P., Bertoldo, A., & Grisan, E. (2014). Automatic Segmentation of Gray Matter Multiple Sclerosis Lesions on DIR Images. In *IFMBE Proceedings* (Vol. 41).
- Wang, L., Lai, H. M., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (1997). Survey of the distribution of lesion size in multiple sclerosis: implication for the measurement of total lesion load. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(4), 452-455.
- Wang, Z., Bovik, A. C., Sheikh, H. R., & Simoncelli, E. P. (2004). Image quality assessment: From error visibility to structural similarity. *IEEE Transactions on Image Processing*, 13(4), 600-612.
- Warfield, S. K., Zou, K. H., & Wells, W. M. (2004). Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(7), 903-921.
- Warntjes, J. B. M., Tisell, A., Landtblom, A.-M., & Lundberg, P. (2014). Effects of gadolinium contrast agent administration on automatic brain tissue classification of patients with multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 35(7), 1330-6.
- Wattjes, M. P., Harzheim, M., Kuhl, C. K., Gieseke, J., Schmidt, S., Klotz, L., Klockgether, T., Schild, H. H., & Lutterbey, G. G. (2006). Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic MR imaging criteria for multiple sclerosis? *American Journal of Neuroradiology*, 27(8), 1794-1798.
- Weier, K., Beck, A., Magon, S., Amann, M., Naegelin, Y., Penner, I. K., Thürling, M., Aurich, V., Derfuss, T., Radue, E. W., Stippich, C., Kappos, L., Timmann, D., & Sprenger, T. (2012). Evaluation of a new approach for semi-Automatic segmentation of the cerebellum in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 259(12), 2673-2680.
- Weiss, N., Rueckert, D., & Rao, A. (2013). Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Using Dictionary Learning and Sparse Coding. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention - MICCAI*, (8149), 735-742.
- Wells, W. M., Grimson, W. L., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (1996). Adaptive segmentation of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15, 429-442.
- Westbrook, C. (2010). *MRI at a Glance*. Wiley-Blackwell (2nd Ed).
- Westbrook, C. (2014). *Handbook of MRI Technique*. John Wiley & Sons (4th Ed).
- Westbrook, C., Talbot, J., & Roth, C. (2011). *MRI: In practice*. Wiley-Blackwell (4th Ed).
- Wicks, D. A., Tofts, P. S., Miller, D. H., du Boulay, G. H., Feinstein, A., Sacares, R. P., Harvey, I., Brenner, R., & McDonald, W. I. (1992). Volume measurement of multiple sclerosis lesions with magnetic resonance images. A preliminary study. *Neuroradiology*, 34(6), 475-479.
- Wingerchuk, D. M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. *Neuroimaging Clinics of North America*, 10(4), 611-24.
- Wu, Y., Warfield, S. K., Tan, I. L., Wells, W. M., Meier, D. S., van Schijndel, R. A., Barkhof, F., & Guttman, C. R. G. (2006). Automated segmentation of multiple sclerosis lesion subtypes with multichannel MRI. *NeuroImage*, 32(3), 1205-1215.
- Xiang, Y., He, J., Shao, D., & Ma, L. (2013). Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 102-106.
- Yoo, Y., Brosch, T., Traboulsee, A., Li, D. K. B., & Tam, R. (2014). Deep Learning of Image Features from Unlabeled Data for Multiple Sclerosis Lesion Segmentation. In *International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging. MLMI 2014* (pp. 117-124).
- Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Legg, N. J., Bydder, G. M., & Steiner, R. E. (1981). Nuclear

- magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 2, 1063-6.
- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3), 1116-28.
- Zhang, J., Wang, L., & Tong, L. (2007). Feature Reduction and Texture Classification in MRI-Texture Analysis of Multiple Sclerosis. In *2007 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering* (pp. 752-757).
- Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20, 45-57.
- Zijdenbos, A. P., Forghani, R., & Evans, A. C. (2002). Automatic “pipeline” analysis of 3-D MRI data for clinical trials: Application to multiple sclerosis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(10), 1280-1291.
- Zwemmer, J. N., Berkhof, J., Castelijns, J. a, Barkhof, F., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. (2006). Classification of multiple sclerosis patients by latent class analysis of magnetic resonance imaging characteristics. *Multiple Sclerosis*, 12, 565-572.